

Thesis

MUNICH

1966

Über die
Larynxpapillomatose beim Kind
unter Berücksichtigung
der Erkrankungen der
Universitätsklinik und Poliklinik
für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten
in München von 1950-1965

von

ELKE SCHUHMANN

geb. Fey

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

*Über die
Larynxpapillomatose beim Kind
unter Berücksichtigung
der Erkrankungen der
Universitätsklinik und Poliklinik
für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten
in München von 1950-1965*

von

ELKE SCHUHMANN

geb. Fey



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0187

Aus der Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Herrmann

*Über die Larynxpapillomatose
beim Kind
unter Berücksichtigung der Erkrankungen
der Universitätsklinik und Poliklinik
für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten in München
von 1950 - 1965*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde verfaßt
und der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elke Schuhmann, geb. Fey
aus Immenstadt

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Doz. Dr. G. Boette

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Herrmann

Dekan: Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 15. November 1966

- G L I E D E R U N G -

- I. Einleitung
- II. Ätiologie
- III. Klinik
- IV. Diagnose
- V. Differentialdiagnose
- VI. Pathologie
- VII. Therapie
- VIII. Komplikationen
- IX. Prognose
- X. Bericht der Fälle
- XI. Zusammenfassung
- XII. Literaturverzeichnis

I. EINLEITUNG

Das Larynxpapillom wird allgemein zu den gutartigen Geschwülsten des Kehlkopfes gerechnet. Diese zeigen keine Infiltrationen der Schleimhaut, keine regionären Drüsen- oder Fernmetastasen und bleiben fast stets auf die oberflächlichen Schleimhautschichten beschränkt. THOST (40) wies im Jahre 1929 im Handbuch Denker-Kahler darauf hin, daß eine Einteilung der gutartigen Geschwülste des Kehlkopfes nach histologischen Befunden kaum möglich sei, da die Gewebsektomie am Kehlkopf meist ungenügend und daher eine Einteilung nach der Häufigkeit des Vorkommens vorzuziehen ist. Er schlug deshalb eine Gliederung in zwei Gruppen vor.

- a) die **häufig** beobachteten gutartigen Geschwülste
(hauptsächlich nach klinischen Befunden)
 1. Papillome
 2. Schleimhautpolypen
 3. Fibrome
 4. Mischgeschwülste
 5. Sängerknötchen, Kinderknötchen
 6. Cysten
- b) die **seltener** beobachteten gutartigen Geschwülste
(hauptsächlich nach mikroskopischen Befunden)
 1. Lipome
 2. Angiome
 3. Chondrome
 4. Adenome
 5. Amyloidtumore
 6. Schilddrüsentumore
 7. Tophi und Rarissima

Einen besseren Überblick jedoch verschafft die neueste Einteilung der Geschwülste nach der Beschaffenheit des Gewebes, wie sie MATZKER (31) im kurzgefaßten Lehrbuch von Berendes-Link-Zöllner aufzeichnete. Er unterschied folgende Tumore:

1. Epitheliale Geschwülste
(echte Papillome des Erwachsenen)
2. Mesenchymale Geschwülste
3. Geschwülste des Muskelgewebes
4. Geschwülste des Fettgewebes
5. Geschwülste der Blutgefäße
6. Geschwülste der Lymphgefäße
7. Geschwülste des Knorpelgewebes
8. Geschwülste der Nervensubstanz
9. Geschwülste des Knochengewebes
10. Mischgeschwülste und Teratome
11. Pseudotumore des Kehlkopfes

Bei einem Tumor kann es sich

- a) um eine echte Neoplasie (=Tumor im eigentlichen Sinn) oder
- b) um einen Pseudotumor handeln. Hierunter versteht MATZKER einen Tumor, der alle klinisch gutartigen Volumenzunahmen im Bereich des Kehlkopfes einschließt, mit Ausnahme der akut auftretenden Schwellungszustände und der ätiologisch klar definierten unspezifischen Entzündungen. Seit vier Jahrzehnten wird jedoch für das kindliche Larynxpapillom eine Virusätiologie als wahrschein-

lich gemacht, auf die wir später noch zu sprechen kommen, so daß das kindliche Larynxpapillom im strengen Sinne nicht unter den echten Neoplasien abgehandelt werden darf. „Wir reihen es deshalb als eine reaktive und kontagiöse Veränderung in die Gruppe der Pseudotumoren“. (MATZKER)

II. ÄTIOLOGIE

Über die Ätiologie des kindlichen Larynxpapilloms bestand lange Unklarheit, und es wurden die verschiedensten Ansichten diskutiert. OERTEL gab als disponierende Ursachen Anämie, Skrofulose, tuberkulöse Disposition und angeborene syphilitische Dyskrasie an.

THOST (40) schloß sich der Meinung von WERNER an, daß eine Blutüberfüllung der Kehlkopfschleimhaut als erste Ursache anzusehen und die Grundlage zur Hyperplasie sei. „Alle Momente, welche zur Blutüberfüllung führen, begünstigen die Entstehung von Papillomen.“ (THOST, 40). Hierdurch erklärte THOST die von vielen Autoren angesehenen verantwortlichen Erkrankungen wie chronische Katarhe, Überanstrengungen der Stimme oder vorausgegangene Infektionskrankheiten. Er machte nicht nur eine, sondern verschiedene Ursachen für das Entstehen von Papillomen verantwortlich – worauf MESSERKLINGER (33) noch 1956 verwies – und betonte die gleichzeitige Disposition zu papillären Wucherungen im Kehlkopf und an anderen Stellen der Schleimhaut wie auch der äußeren Haut. Der Verfasser beobachtete Fälle von Kindern, bei denen papilläre Wucherungen am Kehlkopf sowie Hautwarzen mit der Pubertät verschwanden, und kam zu der Überzeugung, daß der Reiz, den das physiologische Wachstum in der Schleimhaut selbst setzt, als eine der Ursachen beim kindlichen Papillom anzusehen sei. Das schnelle und gehäufte Auftreten von Warzen sah er in dem raschen Wachstum der Kinder – und damit auch deren zu schnellen Wachsen des Kehlkopfes begründet. Er sagte hierzu wörtlich: „Der unter einem bestimmten Reiz stehende Papillarkörper scheint mir für die Wucherung desselben in mehr circumscripiter oder auch diffuser Form als ursächliches Moment.“ Dieser Reiz braucht beim Wachstum nicht unbedingt im Papillarkörper selbst zu liegen, sondern er kann auch von der Oberfläche, von kleinen Traumen, Staub oder Fremdkörpern auf der Oberfläche der Schleimhaut aus oder von unten herkommen.

Auf dem Kongreß in Wiesbaden im Jahr 1922, wo ULLMANN über seine Experimente und Auffassung der Virusätiologie des kindlichen Larynxpapilloms berichtete, äußerte sich THOST noch ablehnend gegen die grundsätzliche alleinige Virusursache. Er gab jedoch zu, daß bei wachsenden Kindern häufig von Larynxpapillomen aus andere Teile – auch die äußere Haut – infiziert werden könnten. ULLMANN (42) beschäftigte sich ausgiebigst mit der Frage der Ätiologie des kindlichen Larynxpapilloms, nachdem er durch folgende Beobachtungen aufmerksam geworden war: an der Haut-Schleimhautgrenze der Lippe eines Kindes entwickelte sich nach drei Monaten eine flache Warze, an der er bei Entfernung eines Larynxpapillomes mit dem Instrument damals eine Läsion gesetzt hatte. Um festzustellen, ob von dem Larynxpapillom wirklich eine Infektion ausgehen kann, stellte der Autor mehrere Versuche an. Er nahm einen Abstrich von einem rezidivierenden Papillom bei Kindern, fing einige Gewebspartikel in steriler, gewärmter physiologischer Kochsalzlösung auf und verührte sie zu einem Brei. Damit nahm er einmal eine Selbstimpfung am Unterarm an zwei Stellen vor. Nach ungefähr drei Monaten traten kleine flache gelbe papillomatöse Wucherungen auf. Denselben Vorgang wiederholte er bei einer Hündin an verschiedenen Stellen und beobachtete ebenfalls nach etwa drei Monaten das Auftreten kleiner, mehr gezackter Wärzchen. Auf diese Weise

konnte ULLMANN in weiteren Experimenten systematisch plane Warzen bei Kindern durch Verimpfung von Papillomen auf den Kopf oder die Gesichtshaut erzeugen und die Behauptung von THOST einer Autoinfektion erklären. ULLMANN hatte durch seine Untersuchungen und Ergebnisse den Anstoß zu einer bedeutenden Virusforschung gegeben und war in der Klärung der Ätiologie des kindlichen Larynxpapillomes einen großen Schritt weitergekommen. Aber für ihn war damit erst der Anfang vieler Untersuchungen gemacht. Es beschäftigten ihn vor allem folgende Probleme:

1. Ist eine Passage möglich?
2. Wo haben wir das Virus zu suchen?
3. Wie verhält es sich mit der Immunität?

Diese Fragen konnte er schließlich nach weiterem eingehenden Studium wie folgt klären:

1. Papillome sind übertragbar auf Mensch und Tier
2. Die Infektionsdauer beträgt drei Monate
3. Das Virus passiert Bakterienfilter
4. Bei Passage verkürzt sich die Inkubationszeit, steigert sich die Virulenz
5. Beim Papillom handelt es sich also um kein Neoplasma, sondern um die entzündliche Reaktion auf ein invisibles Virus.

Die Frage der Immunität konnte ULLMANN noch nicht restlos beantworten. Das Resultat von vier Versuchen bewies lediglich, daß ein an Papillom erkrankter Mensch nicht immun gegen eine Reinfektion ist — gegen eigenes oder anderes Material.

Auch KLEINSASSER (26) setzte sich 1958 mit dieser Frage auseinander. Er vermutete, daß das bekannte langsame und plötzliche Erlöschen der Wachstumskraft und völlige Verschwinden der Papillome nach oft zahlreichen Rezidiven durch einen Immunisierungsprozeß in Gang gekommen ist, wie er auch beim Kaninchenpapillom nach Auftreten von Antikörpern bekannt ist. PINSKER und PROUD (35) veröffentlichten in demselben Jahr eine Versuchsreihe über den Nachweis von Antikörpern bei Papillomerkrankten. „This virus is infectious, but to a low degree. It stimulates an antibody response, but this is probably minimal and over an extended period of time.“ (35) Beide Forscher fanden auch die intrazellulären Viren im Papillom-Gewebe, isolierten es und infizierten damit tragende Tiere. Bei den neugeworfenen Jungen konnten sie bereits Larynxpapillome beobachten. Durch positive Komplementbindungsreaktionen konnten sie bestätigen, daß nach Papillombefall eine Antikörper-Bildung eingesetzt hatte. PINSKER und PROUD machten zwei Versuche über Komplementbindungsreaktionen. Sie nahmen Papillomextrakt als Antigen und Serum von einem zwei Jahre alten Jungen, der an ausgedehnter Larynxpapillomatose litt.

1. Versuch: unverdünntes Antigen fixierte das Komplement mit dem Serum des Patienten bei einer Verdünnung von 1 : 64. Stets, wenn das Antigen verdünnt war, wurde das Komplement nicht gebunden.
2. Versuch: dieser Test wurde zwei Wochen später mit frischem Gewebe und frischem Serum wiederholt. In diesem zweiten Test fixierte das Antigen (Verdünnung 1 : 8) das Komplement mit dem Patientenserum bei einer Verdünnung 1 : 64.

Diese Komplementbindungsreaktionen zeigen, daß eine Antikörperbildung bei Papillomkranken einsetzt.

Trotz der Virusätiologie, die allgemein anerkannt wurde, standen noch andere Ursachen zur Diskussion, die eventuell eine papillomatöse Wucherung veranlassen könnten. MESSERKLINGER (33) und BECKER (4) gaben an, daß Papil-

lome infektiöser Genese sein können, sich aber auch durch langdauernde Reize erzeugen lassen. Die Anwesenheit eines Virus in einem Tumor muß nämlich nicht ohne weiteres als Beweis für eine spezifische Ätiologie angesehen werden. Sie warfen die Fragen auf, ob nicht vielleicht der im Wachstum begriffene Kehlkopf des Kindes die Papillomentwicklung begünstigt, ob physiologische Umbauvorgänge der Kehlkopfschleimhaut eine Rolle spielen oder Stellen besonders mechanischer Beanspruchung im Larynx zusätzlich Anlaß zur bevorzugten Papillomentwicklung geben. BIRNMEYER (6) machte zum Beispiel das „hypothetische Virus“ auf die Umgebung für voluminöse Rezidive allein nicht verantwortlich. Die mechanische Irritation des Gewebes soll schon bei einer besonderen Reaktionslage desselben als „Proliferanzreiz“ wirken. Dieser soll umso stärker sein, je „gründlicher“ der operative Eingriff ausgeführt wurde. BIRNMEYER vermutete, daß eine neurovegetative Reaktionslage dem Wachstum zugrundeliegt, so daß also die Proliferationstendenz umso mehr in Erscheinung tritt, je stärker das Gewebe verletzt wurde.

MATTOS BARETTO (30) kam im Jahre 1957 mittels Versuchen am Elektronenmikroskop mit Schnitten von einem angeborenen Papillom bei einem sieben Monate alten Säugling zu folgender Erkenntnis:

Er fand in diesen Papillomzellen all die intrazellulären Veränderungen, die man in der Hornhaut der Ratte antrifft, welche unter Avitaminose A steht, das heißt Phänomene der Hyperkeratose, von Parakeratose, und vor allem im Protoplasma die Existenz von Vakuolen und Keratingranulationen. Er untersuchte nicht nur an der Stelle des Papilloms, sondern auch entfernt von der Geschwulst in der Mukosa und kam zu der Feststellung, daß die Papillomatose eine generalisierte und keine lokale Erkrankung auf Grund des Mangels an Vitamin A sei.

KOHLMOOS (27) warf im Jahr 1955 die Frage nach einem endokrinen Einfluß auf, da die Selbstheilung der Papillome und das plötzliche Verschwinden in der Pubertät an einen solchen Zusammenhang denken lassen. HOLINGER (18) (19) hielt ebenfalls einen hormonalen Faktor, vor allem aber das filterbare Virus und auch eine chronische Irritation als beeinflussende Kräfte zur Entstehung der Larynxpapillome. 1962 stellte er einschlägige Versuche zur Sicherstellung der virogenen Ätiologie an.

Mit

1. embryonalen Eiern
2. Gewebskulturen
3. serologischen Untersuchungen
4. animaler Impfung
5. Autovakzination

Die Auswertung seiner Experimente ergab bei Virusstudien mit menschlichem Larynxpapillom-Gewebe, daß ein Spezies-spezifisches Virus anwesend ist, das fähig ist, in Gewebskulturen Wucherungen hervorzurufen, die wiederum bis zu acht Passagen weiterwuchern können.

Die serologischen Untersuchungen erbrachten, daß die cytopathogenetisch wirkende Kraft in der Gewebskultur ein menschliches Virus ist, das eine Antikörper-Bildung hervorzurufen vermag. Alle animalen Impfungen verliefen negativ. Dies bedeutet, daß die im Larynx wirkende Kraft Spezies-spezifisch ist und keine anderen Virenarten vorhanden sind. Autovakzinationen wurden bei acht Personen (4 Erwachsene, 4 Kinder) mit gutem Erfolg ausprobiert und lassen auf eine ermutigende Therapie hoffen.

Im Jahr 1957 gelang MEESEN und SCHULZ (32) mit der Darstellung des Virus im Papillomgewebe der entscheidende Schritt in der Ätiologie des kindlichen Larynxpapilloms. Ein direkter Virusnachweis war bis dahin nicht gelungen, und die Struktur war noch ungeklärt. ULLMANN hatte bei seinen experimentell erzeugten Papillomen mikroskopisch bereits wichtige Kernveränderungen beobachtet und hierzu sich folgendermaßen geäußert: „An mehreren Stellen sind oft direkte Einschlüsse in den Kernen, welche an die bei zahlreichen Erkrankungen vorkommenden Zell- und Kerneinschlüsse erinnern und für welche Provazek gelegentlich seiner Trachomstudien den Begriff der Chlamydozoen einführt. Hierunter sind Reaktionsprodukte zu verstehen, welche in der Zelle durch ein unsichtbares Virus hervorgerufen werden“. Aber es war ULLMANN nicht gelungen, das Virus selbst darzustellen. Dieses vermochten erst MEESEN und SCHULZ mit Hilfe des Elektronenmikroskopes. Sie stellten mit Ultrafeinschnittmethoden Untersuchungen von mehreren Larynxpapillomen von zwei Patientinnen im Alter von zwei und neunundzwanzig Jahren an, beide waren an rezidivierender Papillomatose erkrankt. MEESEN und SCHULZ fanden in den Epithelschichten der Papillome zahlreiche unregelmäßige ellipsoide Körper, die sie als Viren ansahen, und die im Cytoplasma der Zellen auffielen. (Abb. 1b)

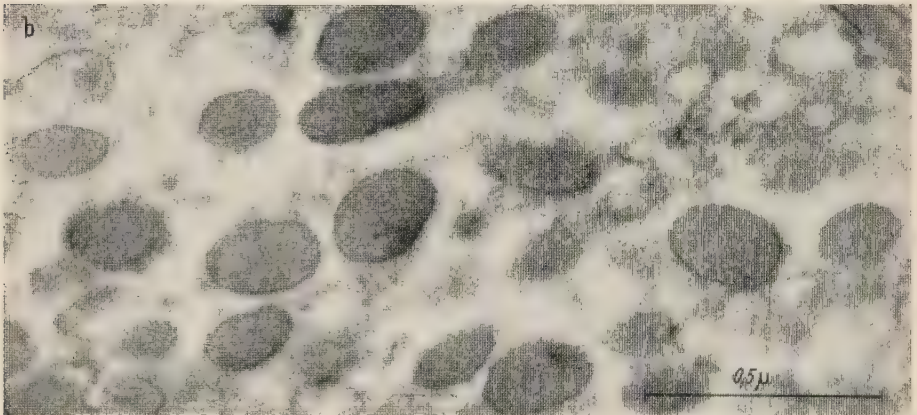


Abb. 1b) Starke Vergrößerung von VOLLKOMMEN AUSGEBILDETEN VIREN in einer Epithelzelle des Stratum germinativum. Die ellipsoide Viren haben eine homogene Grundsubstanz und eine 60 AE dicke Außenmembran. Der Querdurchmesser beträgt 150-160 m μ , ihr Längsdurchmesser 240-275 m μ .

Aufnahme: Siemens-Elmiskop 1. Archiv-Nr.: 6701/57. Elektronenoptisch: 20000; 1, Abb.: 80000: 1.

Sie beschrieben, daß diese Körper einen homogenen Inhalt zeigten und von einer 60 AE dicken Außenmembran gegen das Cytoplasma abgegrenzt wurden. Der Querdurchmesser der Zellen betrug nach ihren Angaben 150-160 m μ , der Längsdurchmesser 240-275 m μ . Im paranucleären Bereich beobachteten sie größere, teils homogene, teils feingranuläre intracytoplasmatische Einschlüßkörperchen, die im selben Tumor auch lichtmikroskopisch zu erkennen waren.

Diese Einschußkörperchen bezeichneten sie als „Viroplasma“ und erkannten darin – (Abb. 1c) – viele, dicht beieinanderliegende kleinere Viren, die vereinzelt auch einen etwa 280-380 AE feinen kontrastreichen „Kern“ (Pfeile Abb 1c) enthielten. Sie vermuteten, daß es sich hierbei um Frühstadien in der Entwicklung eines Virus handelte.

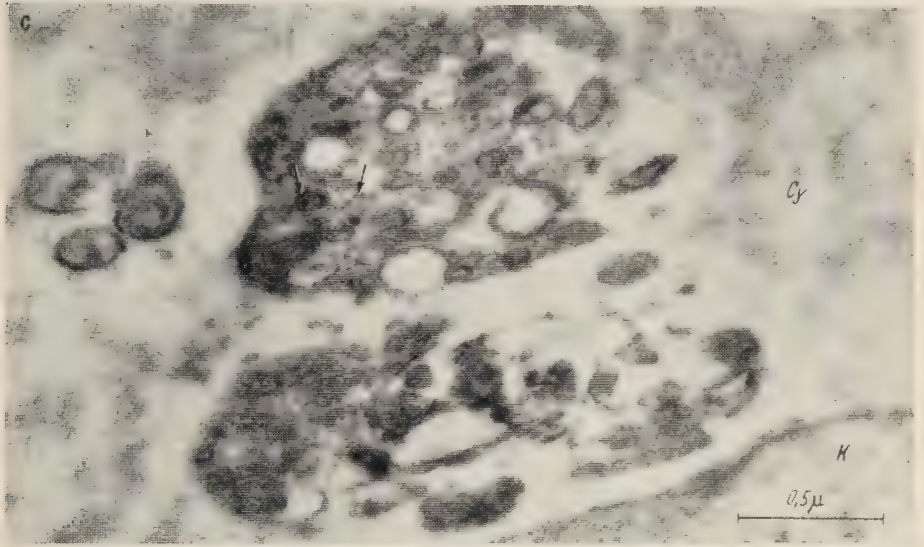


Abb. 1c) Paranucleärer Bereich einer Epithelzelle aus dem Stratum germinativum mit zwei intracytoplasmatischen Einschlüssen, dem sog. „VIROPLASMA“. Das Viroplasma des unteren Einschlusses ist homogen und feingranulär, im darüber gelegenen intracytoplasmatischen Einschuß ist die homogene Substanz des Viroplasma verschwunden. Man erkennt hier die Umwandlung in zahlreiche kleine Viruskörper. Die Polimorphie der Viruskörper entspricht wahrscheinlich den ersten Entwicklungsstadien. Bei den Pfeilen 280-380 AE **große, kontrastreiche Virus-„Kerne“**. K Zellkern. Cy Cytoplasma.

Aufnahme: Siemens-Elmiskop 1. Archiv-Nr. 6730a/57. Elektronenoptisch: 10000: 1, Abb.: 50000: 1.

Andere Virusformen, die sich als ovale Bläschen abzeichneten (Abb. 1a), sahen sie für Viren in der Degenerationsphase an.

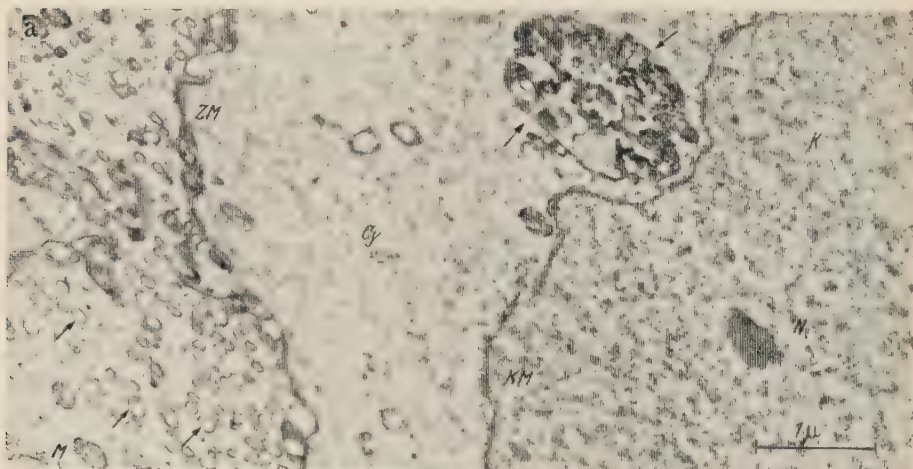


Abb. 1a) Ausschnitt von zwei Epithelzellen des Stratum cylindricum eines Kehlkopf-Papilloms. Bei den Pfeilen oben rechts ein intracytoplasmatischer, paranucleärer „Einschlußkörper“, der im selben Tumor auch lichtmikroskopisch nachzuweisen ist. Das Cytoplasma (Cy) der Zelle ist sehr aufgehellte und läßt keine Zellorganellen mehr erkennen. In der benachbarten Epithelzelle links bei den Pfeilen liegen zahlreiche ovale Bläschen, die wahrscheinlich DEGENERATIONSFORMEN von VIREN darstellen.

ZM Zellmembran. M Mitochondrium. Aufnahme Siemens-Elmiskop I. Archiv-Nr. 6664/57. Elektronenoptisch 5000: 1. Abb.: 20000: 1.

Das ausgereifte Virus des Kehlkopf-papilloms soll formal Ähnlichkeit mit den reifen Viren des Shopeschen Fibroms haben, dagegen aber soll es nicht den Viren des menschlichen Hautpapilloms gleichen. Die Verfasser kamen auf Grund dieser Befunde zu dem Ergebnis, daß das Kehlkopf-papillom den Virustumoren zuzurechnen ist. Ob das Virus auch an der malignen Entartung des Kehlkopf-papilloms beteiligt ist, konnten sie nicht klären, es bliebe noch zu prüfen.

Durch die Aufklärung und Darstellung des Virus durch MEESEN und SCHULZ gibt es heute keinen Zweifel mehr an der Virusätiologie des kindlichen Larynx-papilloms. Ob dies allerdings als alleinige Ursache anzusehen ist oder eine Disposition zusätzlich gegeben sein muß, bleibt noch offen.

Vier Jahre später konnte TIMMEL (39) durch ähnliche Experimente die Versuche von MEESEN und SCHULZ bestätigen. Er nahm zur Prüfung operationsfrisches Gewebsmaterial von zwei weiblichen Patientinnen im Alter von fünf und zwanzig Jahren mit rezidivierender Papillomatose. Im Papillomepithel untersuchte er die Zellschichten des Stratum germinativum und konnte im Cytoplasma längsovale virusartige Partikel nachweisen (Abb 1).

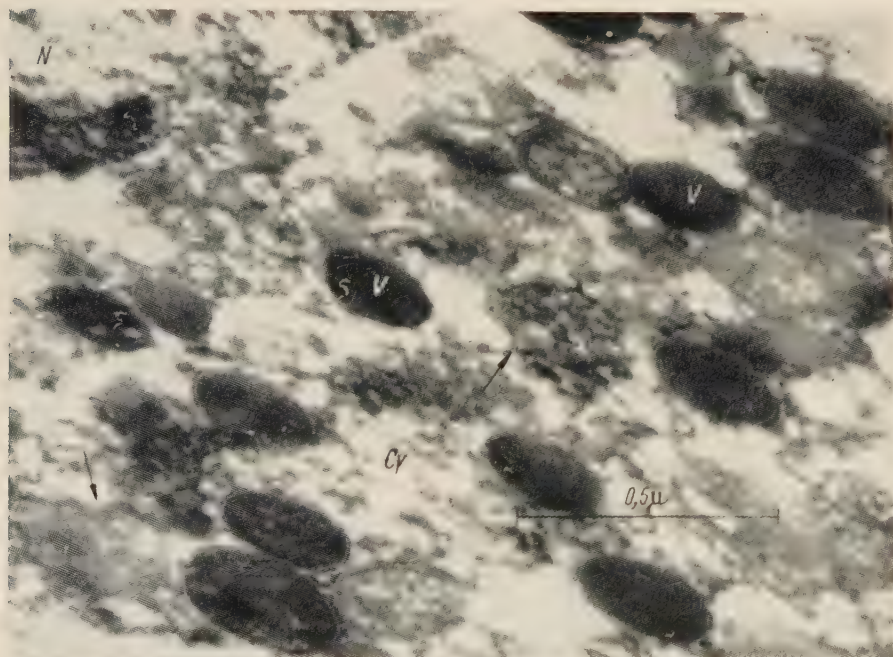


Abb. 1) Zahlreiche längsovale Viruspartikel in einem kernnahen Cytoplasma-bezirk. Gut erhaltene Viruspartikel zeigen eine deutlich abgesetzte Außenmembran. Die Zwischenschicht ist von geringer Elektronendichte gegenüber dem Innenkörper. Bei in Auflösung begriffene Viruspartikel. N Zellkern, Cy Cytoplasma, V Viruspartikel. Arch.-Nr. 714/60. Elektronenoptische Vergr. 13600: 1. Abb. 68000: 1.

TIMMEL fand, daß die Mehrzahl der Partikel eine homogene Schnittfläche und stellenweise feingranuläre Auflockerung desselben sowie gleichzeitige Unschärfen in den Partikelgrenzen aufwiesen. Die Abgrenzung gegen das Cytoplasma gab der Verfasser mit einer 40-60 AE breiten Außenmembran an. Diese soll durch eine weniger elektronendichte schmale Zwischenschicht (60-70 AE) vom Innenkörper abgesetzt sein. Der Längsdurchmesser der Partikel machte 250-330 m μ , der Querdurchmesser 130-160 m μ aus. Er fand mehrfach dicht perinucleäre Cytoplasmaeinschlüsse, die sich gut gegen das umgebende Cytoplasma absetzten und die fein granuläre und partikuläre Anteile von hoher

Elektronendichte zeigten. TIMMEL konnte darin und vereinzelt in freiliegendem Cytoplasma Verdichtungen kleinerer, im Innern weitgehend elektronenoptisch leere Ringformen mit exzentrisch gelegenem kernförmigen Innenkörper nachweisen. Vacuoläre Umwandlungen fanden sich häufiger in den Zellkernen des Stratum germinativum (Abb. 2).

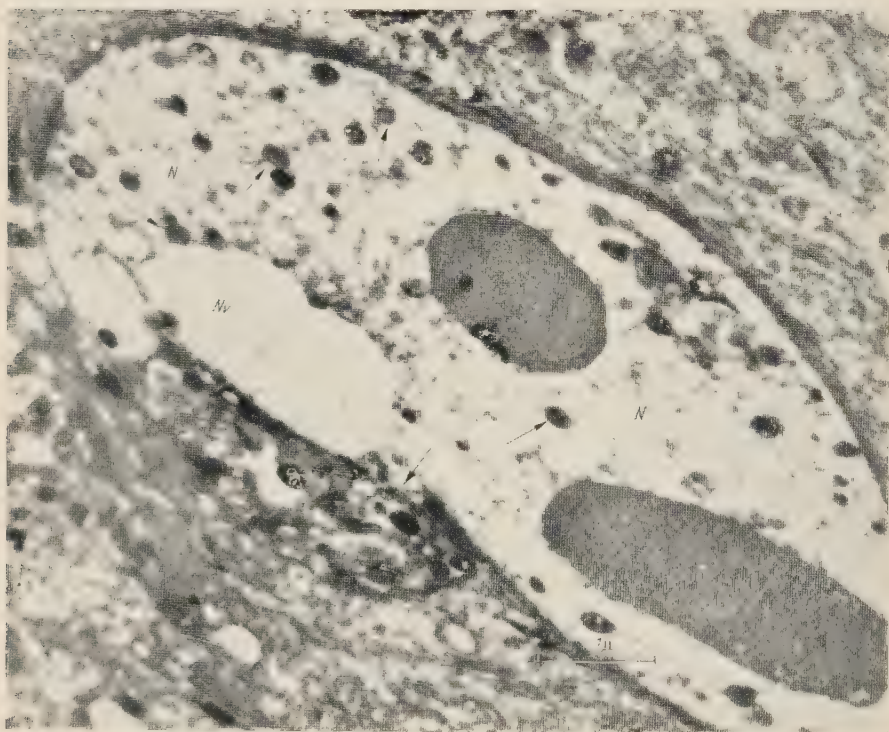


Abb. 2) Zellkern in vacuolärer Umwandlung. Neben zwei ausgeprägten Kernkörperchen sind zahlreiche längsovale virusartige Partikel sichtbar.

N Zellkern, Nv optisch leere Kernvacuole. Virusartige Partikel bei Archiv-Nr. 391/60. Elektronenoptische Vergr. 7800 : 1. Abb. 20000 : 1.

Elektronendichte, längsovale Partikel von $250 \text{ m}\mu$ Längsdurchmesser ließen sich innerhalb elektronenoptisch heller Kernbezirke darstellen. Es war jedoch nicht möglich, die deutliche Außenmembran der Viruspartikel, wie sie im Cytoplasma gefunden worden waren, auszumachen.

TIMMEL stellte nach seinen Beobachtungen eine Formenfolge der Partikel auf (Abb. 3)

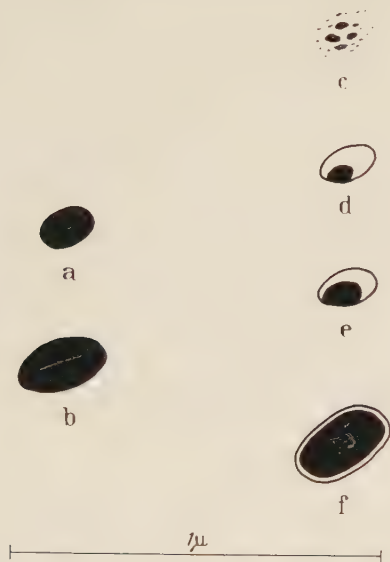


Abb. 3) Ultrastruktur der Viruspartikel

Dabei entsprechen **a** und **b** den intranucleären, **c-f** den intracytoplasmatisch beobachteten Viruspartikeln. Wie MEESEN und SCHULZ wies der Autor auf die Übereinstimmung der Ähnlichkeit der Form und Größe dieser Partikel mit den Viren des Shopeschen Fibroms hin und zählte sie zu der Gruppe der „Großen Viren“. Es besteht jetzt absolut kein Zweifel mehr an der Virusätiologie des kindlichen Larynxpapilloms.

III. PATHOLOGIE

Zur Frage der pathologischen Beschaffenheit des kindlichen Larynxpapilloms seien einige Diskussionen über die kausale Genese der Geschwulst wiedergegeben. Virchow wollte die Papillome ursprünglich mit Epitheliomen bezeichnen. Da der Name jedoch vergeben und die papillären Wucherungen des Kehlkopfes den Warzenbildungen der äußeren Haut ähnlich waren, war seiner Meinung nach der passende Name „*Verruca dura sive cornea*“. Nun entstand die Frage, ob das Bindegewebe oder das Epithel den Anstoß zum papillären Wachstum geben würde. Nach DAHMANN lag der primäre Vorgang in der Tätigkeit des Blut- und Bindegewebsapparates, der unter einem entzündlichen Reiz zur Proliferation angeregt würde. Damit käme den Papillomen mehr die Bezeichnung eines Fibroms zu. BORST, RIBBERT und TANTURRI schlossen sich seiner Meinung an. VIRCHOW, BIRCK-HIRSCHFELD, EBERTH, KÜRSTEINER, LANGE und PFANNENSTIEL vertraten die Ansicht des formativen Einflusses des Epithels auf das Bindegewebe, das heißt, daß das Epithel beim Wachstum

die Initiative ergreift. Der Anstoß zur Entwicklung des Papilloms kann also sowohl im Bindegewebe als auch im Epithel gefunden werden. HUIZINGA (21) begründete seine Meinung, daß es sich bei dem Papillom ausschließlich um Geschwülste des Epithels handele damit, daß maligne Entartungen in Carcinome, aber niemals in Sarkome beschrieben worden seien. Ganz allgemein ist unter den Papillomen eine bestimmte Gruppe benigner, fibroepithelialer Neubildungen zu verstehen, die gestielt oder auch breitbasig der Matrix aufsitzen. BECKER (4) und mit ihm viele andere Autoren wiesen auf die zahlreichen Gefäße in dem lockeren, zellarmen, verästelten Bindegewebe der multiplen, infektiösen Papillome der Kinder hin. HAJEK (16) dagegen behauptete 1932, daß die Papillome aus Bindegewebe mit gewöhnlich einer einzigen zentral gelegenen, selten mit mehreren Gefäßschlingen beständen. Papilläre Auswüchse seien mit vielfach geschichtetem Plattenepithel bekleidet, in den tieferen Schichten, dem Papillom angrenzenden, mehr zylindrisch, sonst gegen die Oberfläche flacher. Die oberen Schichten des Epithels können auch vollkommen verhornen und erzeugen durch diese Metamorphose des Tumors die oft weißliche Farbe.

Unter einem Papillom ist also ein Epithelabschnitt zu verstehen, der sich aus mehreren Papillen sowie manchmal auch zusätzlich aus Pseudopapillen zusammensetzt. Nur das proliferierende Papillom zeigt eine besonders mächtige Dickenzunahme des Epithels mit vermehrten Mitosen und gelegentlich geringen Zellatypien

IV. KLINIK

Die Larynxpapillomatose ist eine sehr häufige Erkrankung. MATZKER berichtete, daß seit 1929 über 1500 Fälle in der Literatur mitgeteilt seien. Beide Geschlechter sollen annähernd gleich stark betroffen sein. Besonders oft ist das Papillom gerade bei Kindern anzutreffen. BJÖRK und WEBER (7) gaben 1956 bekannt, daß vor allem in Kriegs- und Nachkriegszeiten Kinder von dieser Geschwulst mehr befallen seien als in späteren Jahren. Die Verfasser erklärten sich dies durch die schlechteren sozialen und hygienischen Verhältnisse sowie die mangelnde Anwendung von Antibiotika. Außerdem konnten BJÖRK und WEBER häufig das gleichzeitige Auftreten von Larynxpapillomen und Hautwarzen bei den Betroffenen — besonders bei Kindern — und den Familienangehörigen beobachten. In Finnland sind nach ihren Angaben die Fälle zwischen Kindern und Erwachsenen gleich verteilt.

Da die Kindheit aber wesentlich kürzer als das Erwachsenenalter ist, sei die Anzahl der Fälle an Larynxpapillom-Erkrankungen in dieser Zeit beträchtlich größer. BJÖRK und WEBER teilten das Larynxpapillom in zwei verschiedene Geschwülste mit folgenden Eigenschaften ein:

I. Kindliches Papillom

- a) Kontagiosität
- b) Tendenz zu Rezidiven
- c) spontanes Verschwinden

II. Erwachsenes Papillom

Die augenscheinlich gleiche Bedingung im Larynx ist als eine pachydermische Geschwulst zu betrachten, in Übereinstimmung mit Hautverletzungen vom Warzentyp, welche mehr bei Personen im fortgeschrittenen Alter gefunden werden und durch eine Neigung zur malignen Entartung charakterisiert sind.

Ein bevorzugtes Alter bei Kindern ist schwer zu nennen. Nach statistischen Auswertungen und eigener Untersuchung ist besonders das Vorschulalter für den Befall von Papillomen als äußerst gefährdet zu betrachten. Die Beschaffenheit der Geschwulst kann recht unterschiedlich sein:

- a) diffus, glatt
- b) circumscrip, warzig
- c) von harter Konsistenz
- d) von weicher Konsistenz

Nach dem Sitz und der Ausdehnung gab THOST (40) in Anlehnung an OERTEL eine gute übersichtliche Einteilung:

- I. Kleine hanf- bis erbsengroße, circumscripte Knötchen, meist am Stimmband selbst gelegen, hell bis dunkelrot.
Hauptsitz: Stimmbänder, vordere Kommissur
- II. Gruppenweise dicht beieinanderliegende kleine Zapfen von weißlich-rötlich bis grau-weißer Farbe, derber Konsistenz, drüsen- oder hahnenkammähnlich. Diese Form besteht aus spärlichen, wenig vaskularisierten oder vielverzweigten Bindegewebszapfen mit einer außergewöhnlich dicken Epithelschicht.
Hauptsitz: obere Stimmbandfläche und Schleimhaut der unteren Stimmbandfläche.
- III. Blumenkohlgewächse in großer Ausbreitung. Sie überdecken die Stimm- und Taschenbänder und füllen oft das ganze Larynxlumen aus. Das Bindegewebsstroma ist ziemlich saftreich, die einzelnen Papillen zahlreich und verzweigt. Dem Gefäßreichtum entsprechend zeigen sie ein rapides Wachstum und rezidivieren sehr rasch.

Meist sitzen die Papillome am Stimmband. Sie können sich aber auch weiter nach cranial sowie in die Subglottis und durch Kontaktüberimpfung auf die Gegenseite ausbreiten. In seltenen Fällen wurde eine Ausdehnung bis an den Epiglottisrand und die Aryhöcker ausgemacht. Nach HAJEK (16) soll bei frisch diagnostizierten Papillomen die Form mehr spitz, bei Rezidiven mehr grobkörnig sein.

Als erstes Symptom dieser Erkrankung fällt meist eine Heiserkeit auf, die entweder plötzlich oder auch schleichend einsetzt. Der Grad der Heiserkeit variiert mit dem Sitz und Ausmaß des Tumors. Schluckbeschwerden wurden niemals angegeben. Oft kommen Kinder im asphyktischen Zustand mit der Schilderung einer seit längeren Monaten dauernden Heiserkeit, seit Wochen bestehender schlechter Atmung mit starker Verschlimmerung. Die Stenose kann infolge Hinzutretens einer akuten entzündlichen Schwellung der Kehlkopfschleimhaut auftreten. Die Atembehinderung kann sogar bis zum plötzlichen Erstickungstod führen. Bei der Papillomatose ist außerdem die hohe Rezidivneigung auffallend. FRITZSCHE (13) suchte hierfür eine Erklärung in:

- 1. einer ungenügenden Ausräumung
- 2. der Fortdauer des Entzündungsreizes, der den operierten Teil des Larynx nicht zur Ruhe kommen läßt (übermäßige Stimmbeanspruchung)
- 3. einer latenten Keimanlage
(nach Entfernung des Papilloms aus der Wundfläche als neue Papillom-sprossen)
- 4. atypisch tief in die Drüsenausführungsgänge greifendem Papillomgewebe
- 5. Impfung der Wundfläche mit abgerissenen Papillom-Teilchen

6. fortdauernder Aktivität eines hypothetischen Virus, das an das Gewebe des papillomkranken Gewebes gebunden ist
7. einer Disposition.

Obwohl man heute über die Ätiologie des kindlichen Larynxpapilloms so weit fortgeschritten ist, stellen uns die plötzliche Genesung mit vollkommenem Verschwinden der Tumormassen vor der Pubertät sowie die zahlreichen Rezidive immer noch vor ein Rätsel. Der Zeitpunkt des Verschwindens und der Grund hierfür können noch nicht vorhergesagt werden.

V. DIAGNOSE

Die Diagnose des Larynxpapilloms kann meistens aus der Larynx-Spiegelung sicher gestellt werden. In Fällen jedoch, wo dies nicht möglich ist — wie bei Kleinkindern — kann eine direkte Untersuchung erforderlich sein. In fast allen Fällen lenkt schon die Anamnese den Verdacht auf Larynxpapillomatose hin. Aber es gibt auch eine große Anzahl von Erkrankungen, die ähnliche Symptome aufweisen und unbedingt auszuschließen sind.

VI. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Zur Sicherstellung der Diagnose „Larynxpapillom“ sind zumindest folgende Erkrankungen zu berücksichtigen und auszuschließen:

1. andere gutartige Tumore
2. Knötchen an Stimmbändern
3. „Sängerknötchen“
4. chron. Laryngitis
5. angeborene Cysten
6. Stenosen
7. Laryngotracheitis
8. Hypertrophie der Taschenbänder
9. Fremdkörper
10. Paralysis des N. recurrens
11. Syphilis
12. TBC
13. Laryngomalazie
14. infantile Epiglottitis
15. maligne Tumore

Eine Behandlung der papillomkranken Kinder ist auf keinen Fall zu unterlassen! FRITZSCHE (13) machte auf die sonst eintretenden Gefahren mehrmals aufmerksam. Die Kinder — besonders, wenn sie im schulpflichtigen Alter sind, — können durch ihr sprachliches Unvermögen stark gehemmt werden, was sich bis zu einer direkten Sprachangst auswirken kann. Einmal können schüchterne, papillomkranke Kinder das Spiel mit ihren Spielgefährten meiden und zudem noch verspottet werden, zum anderen werden robuste papillomkranke Kinder versuchen, ihre Heiserkeit durch eine Preßstimme auszugleichen. Sie setzen aber damit einen weiteren Reiz zum Wachstum der Papillome.

Es sind daher eine rechtzeitige Diagnose und gezielte Therapie für die Entwicklung des Kindes ungeheuer wichtig!

VII. THERAPIE

Zu Beginn der Darstellung der verschiedenen Behandlungsvorschläge soll aus der Literatur ein kurzer geschichtlicher Überblick gegeben werden. Die genannten Autoren sind lediglich als Vertreter der verschiedenen Richtungen anzusehen. Die altbewährte chirurgische Abtragung möchte ich bei dieser Aufzählung nicht gesondert hervorheben, da sie den meisten als Voraussetzung ihrer Therapie diene:

Jahreszahl	Autor	Therapieverschlach
1941	Broyles	Oestrogene
1949	Sprenger	Radium
1950	Limmer	Roentgen
1950	Hollingsworth	Podophyllin
1951	Bradburn	Terramycin
1951	Holinger	Aureomycin
1953	Labayle	Magnesia usta
1956	Messerklinger	DL-Methionin
1957	Bablik	Achromycin
1957	Mattos Baretto	Vitamin A
1958	Smutneva	Chelidonium majus
1962	Palva	flüssiger Sauerstoff
1962	Tabb/Kirck	Venentransplanationen
1963	Birck/Manhart	Ultraschall
1963/4	Velikorussova	Novacain
1963/4	Jacobi	komb. Kur mit Tuberkulostatika

An Hand dieser Übersicht ergeben die Ausführungen, und nach Möglichkeit werden die Gründe der jeweiligen Therapieverschlach erörtert.

A. HORMONTHERAPIE

Viele Autoren nehmen an, daß für das Angehen der Virusinfektion der Boden durch andere Faktoren, so zum Beispiel hormonaler Art, bereitet sein müßte. Es ist wohl hierbei an das Aufhören der Rezidivneigung und die plötzliche Involution der Papillome zur Zeit der Pubertät gedacht. BROYLES (9) machte 1941 auf zusätzliche Veränderungen während der Pubertät aufmerksam, wie den Stimmwechsel und erklärte ihn durch de Größenzunahme des Larynx, einschließlich Verlängerung der Stimmbänder. Er gab interessante Versuchsergebnisse von LEWIS wieder, der bei einem jungen Mädchen Oestrogene auf die Vaginalschleimhaut applizierte und feststellte, daß das einfache squalöse Epithel sich unter diesen Gaben in ein solches vom erwachsenen Typus umwandelte. Hierdurch lag die Vermutung nahe, daß sich die Schleimhaut des Larynxpapilloms bei Kindern unter lokaler Applikation von Hormonen ebenfalls vom kindlichen zum erwachsenen Typus umwandeln ließe, und damit sich auch der Charakter der Geschwust ändere.

Behandlung von Krankenfällen mit Testosteron blieben ohne Erfolg, dagegen fielen solche mit Oestrogen vielversprechend aus. BROYLES berichtete gute Erfolge bei fünf Fällen von Kindern (im Ater von 6, 8, 8, 9 und 10 Jahren), die eine wöchentliche Gabe von Oestrogenen erhielten. Die Gewächse verkleinerten sich innerhalb von ungefähr sechs Monaten und verschwanden völlig. Eines wandelte sich in einen Polypen um. Es ist beachtlich, daß alle Papillome, selbst bei verschiedenen alten Kindern, innerhalb von sechs Monaten zurückgingen. Auch ZALIN (45) berichtete über erfolgreiche Behandlungen mit Oestrogenen und gab hierzu folgende Erklärung.

1. „Gonococcal vaginitis, intractable in children, ceases. at puberty. Papillomatosis of the larynx, a recurring condition in infancy and childhood, behaves in a similar fashion
2. Vaginal epithelium is stratified squamous tissue. The epithelium of the vocal cords, aryepiglottic folds and epiglottis is similar type.
3. Changes in the character of the epithelium of both areas occurs dramatically at puberty.
4. The local application of oestrogen to the vagina in the prepubescent phase results in puberty changes of a temporary character and cures gonococcal vaginitis. An attempt at producing a similar effect in laryngealpapillom by the same method was indicated.“

Wenn also die Pubertät tatsächlich für das plötzliche Aufhören der Aktivität des Virus in der Geschwulst verantwortlich gemacht werden könnte, so würde das bedeuten, daß das reife Epithel als Barriere für die Virusaktivität dient, die das primitive Gewebe noch nicht liefern kann. Bei DECROIX (11) entstand das Behandlungsverfahren in Anlehnung an die Tatsache, daß das Kehlkopfpapillom große Ähnlichkeit mit den venerischen Papillomen — nach Histologie sowie Rezidivneigung — habe, bei denen sich oestrogene Substanzen und Podophyllin besonders bewährt hatten. In seinem Bericht liegen drei Fälle von Mädchen vor, er hatte bei allen zuerst eine chirurgische Abtragung der Rezidive vorgenommen. Als weiteres bestrich er die Kehlkopfschleimhaut mit einer 15-95% Podophyllin-Lösung. Anschließend trug er mittels eines Tampons oestrogene Substanz (10 000 E) auf. Das Bestreichen von Podophyllin und oestrogener Substanz wiederholte er jeweils mehrmals in einwöchentlichem Abstand bis Narbenbildungen eintraten. Zusätzlich verabreichte er für die Dauer eines Monats jeden zweiten Tag eine Injektion einer oestrogenen Substanz i. m. oder jeden zweiten Tag per os. Zwischenfälle — außer leichtem Durchfall — seien nicht aufgetreten, dafür wurde aber eine Rezidivfreiheit erzielt.

BRADBURN warnte vor der Annahme, daß allein durch die Hormontherapie die kindlichen Larynxpapillome zu beeinflussen seien. Wenn auch die Veränderungen unter dem hormonalen Einfluß der Pubertät zu verschwinden schienen, bedeute dies nicht, daß sie auf Grund des hormonalen Einflusses heilten.

B. RADIUM

In der Radiumtherapie gibt es sehr geteilte Meinungen. SPRENGER (37) wies trotz der allgemein ablehnenden Behandlung mit Radium auf seine guten Resultate hin, die er mit dieser Therapie erzielte. Reifes Papillomgewebe reagiert — wenn überhaupt — erst auf eine sehr hohe Strahlendosis. Die Gefahr einer Kehlkopfperichondritis ist dabei jedoch sehr hoch, und es ist mit einer eventuell späteren malignen Entartung als Folgeerscheinung zu rechnen. Die jugendlichen Papillome sind sehr strahlenresistent. Die Mißerfolge führte SPRENGER zurück auf:

1. ungenügende Behandlungstechnik
 2. zu geringe Absorption der Strahlenmenge vom erkrankten Gewebe
 3. Behandlungsschäden durch Mitbestrahlung gesunder Kehlkopfabschnitte.
- SPRENGER behandelte in Innsbruck seit 1934 vielfach mit endolaryngealer Radiumkontaktbestrahlung. Ein Tubus ist als Aufnahmeapparat des Radiums in den Kehlkopf einzuführen. Als Einzeldosis pro Sitzung sind 30-60 mgelh. angegeben. Die Gesamtdosis von 150-180 mgelh. darf niemals überschritten werden. Bei seinen Behandlungen war mit dieser Methode weder eine Perichondritis noch eine Knorpelnekrose als Begleiterscheinung aufgetreten, und er stellte die Radiumtherapie als neuen Heilungsweg zur Diskussion.

C. RÖNTGEN-THERAPIE

Der Röntgentherapie gelten ähnliche Vorwürfe einer Gewebsschädigung des zarten Kehlkopferüsts, die Perichondritis oder Larynxstenose zur Folge haben kann. Man ist heute ebenfalls von dieser Behandlungsmethode weitgehendst abgekommen, da auch hierbei die Gefahr einer späteren malignen Entartung nicht ausgeschlossen ist. Trotzdem berichtete 1950 LIMMER (29) sehr optimistisch über neun Fälle, vier Erwachsene und fünf Kinder. Die Kinder erhielten die halbe Tumordosis; Einzeldosis 200r in 5-6 Minuten auf vorausgegangener endolaryngealer Abtragung. Die Bestrahlungen wurden gut vertragen. Es konnte zwar keine Rezidivfreiheit aber eine geringere Wachstumstendenz erzielt werden. Außer leichter Hautrötung und geringer Schleimhaut austrocknung konnten keine Nebenerscheinungen verzeichnet werden.

D. PODOPHYLLIN

In der Literatur sind viele Fälle über Podophyllin-Anwendung bekannt. Aus fast allen Veröffentlichungen ist zu entnehmen, daß der konservativen Podophyllin-Pinselung eine endolaryngeale Abtragung vorausgeht. HOLLINGSWORTH (20) war einer der ersten, der im Jahr 1950 von der Anwendung dieser Methode bei der Larynxpapillomatose Bericht erstattete. In der Dermatologie wird schon länger Podophyllin bei spitzen Kondylomen, basozellulären Epitheliomen, gewissen Hauttumoren und einzelnen Warzenformen den anderen Mitteln vorgezogen. Welche Zusammensetzung und welche Wirkung werden dem Podophyllin zugeschrieben? Podophyllin ist ein Mitosegift wie Colchicin und DL- Methionin. Es ist ein Wurzelharz aus einer nordamerikanischen Berberitzenart und wird in folgender Zusammensetzung (nach Angaben von JACOB I (24) bei Papillomen erfolgreich aufgetragen: 15% Podophyllin-Lösung, als Lösungsmittel „Actol“. Das Antimycoticum Actol setzt sich aus einer 10% Lösung von Bromsalicylsäureisopropylamid in Triäthylenglykol zusammen. Es kann aber auch eine 15-25% ölige Lösung verwendet werden. 1954 nahm JACOB I zur Steigerung der Penetrationsfähigkeit noch einen Zusatz von Hyaluronidase und Geschmackskorrigentien, während er schon ein Jahr später darauf verzichtete. Die Furcht vieler (wie z. B. BECKER) vor einer Schädigung der gesunden Schleimhaut des Kehlkopfes wies JACOB I als unbegründet zurück. Podophyllin sei kein Ätzmittel, sondern ein Mitosegift. Während seiner vielen Behandlungen traten keine Nebenerscheinungen wie Gewebsschäden an gesunder Kehlkopfschleimhaut oder anderen Schleimhäuten auf, da gesundes Gewebe nur ganz gering seiner Meinung nach angegriffen würde. Anders sei es jedoch an der Haut, da sie keine Schutzschleimhaut besitzt und als Abwehrnahme die Hustenstöße entbehrt. Denn gerade diese können das lange Anhaften der Podophyllin-Lösung an der Oberfläche verhindern. Nur durch eine oberflächliche Podophyllin-Pinselung können Nekrosen und Schäden vermieden werden. Die Hauptwirkung des Podophyllins liegt in der Schädigung der zuführenden Gefäße am Fuße des Papilloms und bedingt eine Nekrotisierung und Abstoßung der papillomatösen Neubildungen. Diese Behauptung konnte JACOB I durch histologische Untersuchungen bestätigen. Er fand, daß auf Grund der Podophyllinwirkung vermehrte Degenerationerscheinungen an oberflächlichen Epithelschichten mit verzerrten mitotischen Figuren, Parakeratosen und Kernpyknosen auftraten und außerdem sich im Stroma erhebliche Gefäßwandverdichtungen mit Intimaproliferation und vorallem mit starker Hyalinisierung gebildet hatten. Dadurch erklärte JACOB I die Durchblutungsstörung und die mangelnde Gewebsversorgung, die zur Abstoßung des Epithels führen müssen. Es stellte sich weiter heraus, daß diffuse, weiche, nicht verhornte Papillome

besonders gut auf diese Behandlungsmethode ansprechen. Dieses trifft daher gerade für die Papillome bei Kindern zu.

Einzelne und gut erreichbare Papillome werden möglichst indirekt oder in Autoskopie abgetragen. Ungeeignet für die Podophyllin-Pinselung sind schwer erreichbare, subglottische oder pendelnde und gestielte Papillome, da sie nicht innig genug mit der Lösung in Berührung gebracht werden können. Zur Anwendung der Technik sei folgendes gesagt: „Das Einpinseln des Larynx muß mehrmals durch energisches Hin- und Herstreichen auf den Papillom tragenden Stellen vorgenommen werden“. JACOBI (24) Außerdem soll der Patient nach Möglichkeit nüchtern u. nicht vorher anaesthetisiert sein, um eine zusätzliche Manipulation am Kehlkopf zu vermeiden. Das Abhusten des vielleicht in die Trachea herabgeträufelten Triäthylenglykols könnte sonst dadurch unterbunden werden. Da sich bei dem Bestreichen nur ein kleiner Teil des Podophyllins aus dem Pinsel herausdrücken läßt, soll die resobierte Menge ungefährlich sein. Sollten dennoch zu große Mengen verabreicht worden sein, so können sie durch die einsetzenden Hustenstöße herausbefördert werden. Zur Sicherung der Orientierung kann mit der linken Hand die Zunge des Patienten losgelassen werden und als Gegendruck von außen auf den Kehlkopf dienen, um damit die Pinselung auch palpatorisch überprüfen zu können. Eine einmalige Podophyllin-Pinselung genügt nach Ansicht des Verfassers nicht. Die Dauer der Behandlung soll auch mindestens 1-2 Wochen betragen. DECKER (10) gab als Behandlungsdauer für stationäre Fälle 1-8 Wochen und für ambulante 4 Wochen bis 11 Monate an. Die Vorzüge dieser neuen Therapie liegen hauptsächlich in der bestechenden Einfachheit der Behandlung. Außerdem können die Patienten unmittelbar nach der Pinselung entlassen werden und sind am Behandlungstag voll arbeitsfähig.

HOLLINGSWORTH (20) hatte bereits 1950 eine Veröffentlichung seiner Erfolge mit der Podophyllin-Behandlung beim Larynxpapillom herausgegeben und behauptete, daß eine Zellzerstörung leichter bei jungem als bei altem Gewebe zu erreichen sei. Colchicin soll in seiner Auswirkung der des Podophyllins gleichkommen. Die charakteristischste histologische Veränderung sah HOLLINGSWORTH in der Erzeugung von ausgedehnten, aufgeblasenen Zellen mit feinem retikulärem, blassem, basophilem Cytoplasma und zerstreutem Chromatingehalt. Seine fünf Fälle, die er unmittelbar nach Abtragung lokal mit Podophyllin behandelt hatte, zeigten alle gute Reaktionen und keine Irritation der Schleimhaut. Er beobachtete, daß sich unmittelbar nach Applikation der Lösung eine graue Farbe des Papillomgewebes einstellte, während das normale Gewebe unverändert blieb. Nach seiner Auswertung ist Podophyllin bei der Behandlung jugendlicher Larynxpapillome sehr zu schätzen. Wiederholte örtliche Applikationen bewirken einen Rückgang der Geschwulst. Außerdem ist durch die Farbveränderung des Tumorgewebes nach Applikation von Podophyllin eine klare Unterscheidung vom gesunden Gewebe möglich geworden.

Vor vier Jahren untersuchte der Japaner TSUNG-MING-CHANG die Podophyllinwirkung auf Gewebeskulturen von Kehlkopfapillomen und konnte bei Zellzüchtungsversuchen eindeutig die cytostatische Wirkung des Podophyllin unter Beweis stellen. Er beschränkte sich hierbei auf zwei Fragen:

1. Zeigen Zellkulturen von Larynxpapillomen ebenfalls eine Wachstumshemmung, wie man es nach den klinischen Erfahrungen vermuten könnte?
2. Ist auch bei anderen Papillomen des Fachgebietes unter denselben experimentellen Bedingungen eine Wachstumshemmung in der Zellkultur zu sehen?

Zu seinen Versuchen benötigte er an Nährböden:

80% künstlichen Nährboden Nr. 119 und Morgan, Morton und Parker (1950) +
20% Humanseren +
200 E/ml Penicillin +
0,01 g/ml Streptomycin

Er machte Testversuche mit einem verschiedenen Zusatz von Podophyllin 1-0,005% an unterschiedlichen Nährmedien. Ein Nährmedium ohne Podophyllin-Zusatz diente als Kontrollgruppe, den vier anderen setzte er eine verschiedene Podophyllinmenge zu und unterschied:

Nährmedium A = Nährmedium ohne Podophyllin-Zusatz
= Kontrollgruppe

Nährmedium B = Nährmedium A (1,5 ml) + 1% Podophyllin (0,5 ml)

Nährmedium C = Nährmedium A (1,5 ml) + 0,5% Podophyllin (0,5 ml)

Nährmedium D = Nährmedium A (1,1 ml) + 0,1% Podophyllin (0,5 ml)

Nährmedium E = Nährmedium A (1,1 ml) + 0,005% Podophyllin (0,5 ml)

Der Japaner fertigte eine Kurve über die Wachstumstendenz mit und ohne Podophyllin über neun Tage an. Bei „A“ war ein relativ lineares Wachstum bis zum neunten Versuchstag zu verzeichnen. Alle anderen Nährmedien, die einen Podophyllin-Zusatz enthielten, wiesen bereits nach dem dritten Tag eine deutliche Hemmung auf und stellte ihr Wachstum vom sechsten Tage ab ganz ein. Bei der Kultur „E“ ließen sich erst in der zweiten Hälfte der Versuchsdauer signifikante Unterschiede zur Kontrollkultur nachweisen.

Bei der anderen Versuchsreihe zu Punkt Nr. 2 zog der Autor einen Vergleich zu

a) normaler Mucosa des Kehlkopfes

b) dem Basalzellenpapillom des Mittelohres

c) dem Cylindrom der Nase

unter denselben Bedingungen wie bei der ersten Versuchsreihe und ermittelte, daß das Basalzellenpapillom des Mittelohres ähnliche Hemmungssphänomene wie das Larynxpapillom aufwies. Die normale Larynxschleimhaut und das Cylindrom dagegen zeigten keinerlei Wachstumshemmung. Es besteht also zusammenfassend beim Larynxpapillom schon bei einer Konzentration von 0,5% Podophyllin eine Hemmwirkung. Bei einer normalen Kehlkopfschleimhaut dagegen ist selbst bei 200 fach stärkerem Podophyllin-Zusatz in der Kultur noch keine Wachstumshemmung eingetreten. Der häufig enttäuschende Effekt des Podophyllins bei der klinischen Anwendung beruht nach TSUNG-MING-CHANG darauf, daß das Präparat bei der Oberflächenbehandlung zu kurze Zeit einwirkt und dabei zu schnell verdünnt wird.

E. ANTIBIOTIKA

Zur Grundlage der Therapie mit Antibiotika wurde die Virusätiologie. Demnach ist das Papillom als eine reaktive hyperplastische Entzündung zu verstehen, die auf Grund eines Virusinfektes entstanden ist. Aus dieser Sicht her versuchten viele mit Antibiotika, vor allem Tetracyclinen, der Geschwulst Einhalt zu gebieten. Auf Terra-, Aureo- und Achromycin sprach die Geschwulst besonders gut an. Wichtig sei es bei dieser Behandlungsmöglichkeit, so schrieb BABLIK (2), die Therapie in ausreichender Dosierung vorzunehmen und auch lange genug durchzuführen. Als Mindestdauer sind 14 Tage angegeben. BABLIK konnte mit täglichen Dosen von ungefähr 500 mg Achromycin oder 1000 mg Aureomycin in allen Fällen die Papillome zum Verschwinden bringen, die auch nach dem Absetzen der Medikamente nicht rezidierten. Diese Tatsachen un-

terstützen die Annahme von BABLIK, daß das Larynxpapillom in Form einer reaktiven entzündlichen Hyperplasie entstanden ist und nach Schädigung der Erreger im Rahmen physiologischer Regeneration verschwindet.

Da das gute Ansprechen von Aureomycin auf Virusgeschwülste allgemein bekannt war, wurde es von vielen — (WEBB 1956, GREEN 1953, HOLLINGER 1951) — auch in der Behandlung von Larynxpapillomen mit Erfolg versucht. HOLLINGER bekannte, daß diese Therapie erst am experimentellen Anfang stehe, daß sie jedoch erfolgversprechend zu sein scheine. Ebenso zurückhaltend äußerte sich BRADBURN (8) über seine Erfolge mit Terramycin, das in großen Dosen nach der chirurgischen Behandlung einen heilsamen Einfluß auf multiple Papillome hat. Eine Dosierung von 50 mg/kg täglich macht eine Behandlungsdauer von mindestens 2 Monaten erforderlich. Von der alleinigen Anwendung der Antibiotika ist man heute wegen des zu geringen und unsicheren Erfolges weitgehend abgekommen und verwendet sie mehr in Kombination mit anderen Behandlungsarten, meist jedoch nach chirurgischen Eingriffen.

F. MAGNESIA USTA

LABAYLE (28) versuchte, ein drei Jahre altes „Papillom-Kind“, bei dem bereits mehrere Tracheotomien erforderlich waren, mit der klassischen Methode von magnesia usta (magnésie calcinée) zu heilen. Er verabreichte über zwei Monate eine tägliche Dosis von 0,4 g und konnte am Ende dieser Zeit einen deutlichen Rückgang der Geschwulst verzeichnen. Alle weiteren zwei Monate wurde diese Behandlung wiederholt. Bereits nach der dritten Serie (— sechs Monate) waren die Papillome ganz verschwunden, und die Stimme war wieder klangvoll. Die Therapie kann in dieser Art bis ungefähr ins 10. oder 12. Lebensjahr gefahrlos fortgesetzt werden. EY und SCHWAB (12) schlugen ebenfalls magnesia usta als eines der lokal anzuwendenden Mittel bei kindlicher Larynxpapillomatose vor.

G. DL-METHIONIN

MESSERKLINGER (33) schlug 1956 eine wieder andere Therapie zur Bekämpfung der juvenilen Larynxpapillome vor. Bei der Methionin-Behandlung von Leberkranken wurde zufällig ein Abklingen von Warzen der Haut beobachtet, das ihn aufmerksam machte und veranlaßte, DL-Methionin, eine essentielle Aminosäure und als Mitosegift bekannt, als Therapeutikum beim Larynxpapillom zu verwenden. Bei seinen Ausführungen nahm er Stellung zu vier Fällen (16 Monate, 5, 4, 2 Jahre), bei denen er eine Rezidivfreiheit mit einer 3-4 mal täglichen Gabe von 0,5 Methionin über 3-4 Wochen erreichen konnte. Er ließ jedoch offen, ob Störungen im Methioninhaushalt oder Fettstoffwechsel tatsächlich ätiologisch bei der Larynxpapillombildung oder eine Disposition hierzu eine Rolle spielen könnten. Seiner Auffassung nach kann mit Methionin ein wachstumshemmender Einfluß auf das kindliche Larynxpapillom ausgeübt und können weitere Rezidive vermieden werden.

H. CHELIDONIUM MAJUS

Durch tägliche Pinselungen des Kehlkopfes mit dem Saft von Chelidonium majus fand SMUTNEVA (36) eine noch andere Möglichkeit, die papillären Wucherungen im Kehlkopf zum Schwinden zu bringen. Die Bestandteile dieser Pflanze (= Schöllkraut) sollen hautreizend und lokal anaesthesierend wirken und den Mohnalkaloiden ähneln, indem sie auch das Zentralnervensystem und die glatte Muskulatur lähmen. Mittels eines ex tempore zubereiteten Extraktes führte er eine tägliche, (bei stationären Kranken eine zweimal tägliche) Bepinselung des

Kehlkopfes durch, die nach zwei Wochen schon zu einem Schwund der Geschwulst führte; die Behandlung aber wurde noch $1\frac{1}{2}$ - 2 Monate fortgesetzt. 15 Kinder und 4 Erwachsene konnten mit diesem Mittel vollkommen geheilt werden. Die Behandlung wurde jedoch immer mit der operativen Entfernung kombiniert, mit Ausnahme von drei Fällen, bei denen ausschließlich die medikamentöse Behandlung eine Genesung herbeiführte. Der Verfasser betrachtete diese Methode als erfolgversprechend besonders bei frischen Fällen von Papillomatose des Kehlkopfes.

I. KALTKAUSTIK (FLÜSSIGER SAUERSTOFF)

PALVA und MEURMAN (34) veröffentlichten im Jahr 1962 Versuche zur Bekämpfung des Larynxpapilloms mittels der Kaltkaustik, indem sie flüssigen Sauerstoff von -180 Grad verwandten. Sie empfahlen Kaltkaustik in allen Fällen, wo eine Tracheotomie erforderlich ist oder der Eingriff in Intubationsnarkose vorgenommen werden kann. Diese Technik sei fast ausnahmslos ohne Gefahr auf laryngeale Spasmen oder subglottisches Ödem anzuwenden. 13 Fälle, davon 8 Kinder unter 15 Jahren, 3 wiederum unter 5 Jahren, konnten sie damit wieder heilen. Kaltkaustik kann ebenfalls nach der Abtragung gut zur Koagulation auf die raue Oberfläche gebracht werden, wodurch anscheinend ein zusätzliches Rezidiv vermieden werden kann.

J. VENENTRANSPLANTATION

Im selben Jahr erreichten die Amerikaner TABB und KIRCK (38) mit einer Venentransplantation eine Ausheilung eines Larynxpapilloms bei einem Mann nach vorheriger chirurgischer Entfernung der multiplen Papillome. Das ganze Papillomepithel, das das rechte Stimmband bedeckte, wurde abgetragen und mit einem Venentransplantat gedeckt, das seinem linken Bein entnommen wurde. Nach bereits vier Wochen war vollkommene Heilung eingetreten, und schon einen Monat später konnte der Trachealtubus entfernt werden. Es trat in den folgenden zwei Jahren der Beobachtungszeit kein Rezidiv auf, und das behandelte Stimmband hatte sein normales Aussehen und seine normale Funktion wiedererlangt. Der Autor hielt Venentransplantationen besonders für multiple rezidivierende Larynxpapillome bei Erwachsenen sowie Jugendlichen sehr geeignet.

Vielleicht ist mit dieser jungen Entdeckung eine endgültige Lösung für besonders hartnäckige Rezidive gefunden worden, und läßt sich in Zukunft noch eine Vereinfachung des operativen Eingriffes erreichen.

K. ULTRASCHALL

Mit Hilfe von Ultraschall ist eine ganz moderne Methode zur Behandlung der Larynxpapillome entwickelt worden. BIRCK und MANHART (5) haben damit in mehreren Fällen volle Zufriedenheit erreichen können.

„Ultrasound is the name given to high-frequency sound energy to sound energy by a piezoelectric effect.“ Ultraschall soll vor allem auf Geschwülste von solchen Viren einwirken, wie das Tabacco-Mosaik-Virus oder das Virus, das planare Warzen verursacht.

L. NOVOCAIN

Bei kindlicher Larynxpapillomatose machte VELIKORUSSOVA (43) mit der Injektion von Novocain einen anderen Vorschlag. Er injizierte langsam bei Kindern bis zu vier Jahren zweitägig 1ml einer $1\frac{1}{2}\%$ Novocainlösung i. v. Bei ältere-

ren wurde die Menge ab der dritten Dosis auf 3-4 ml gesteigert. Kinder über 10 Jahre erhielten 5-7 ml. Die Anzahl der Injektionen betrug zunächst zehn, nach einer Pause wiederum zehn. Als Nebenwirkung wurden lediglich Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel genannt. Die besten Resultate konnten bei solchen Kranken verzeichnet werden, bei denen bis zur Behandlung mit Novocain weder eine lokalkonservative noch operative Therapie durchgeführt worden war. Bei stark ausgedehnter Papillomatose sei jedoch ein positives Behandlungsergebnis zweifelhaft, aber eine Wachstumshemmung und Verschwinden junger Formen seien nicht ausgeschlossen.

M. KOMBINIERTE KUR

JACOBI (25) schlug 1964 eine neue medikamentöse Papillombehandlung in Form einer kombinierten Kur mit Tuberculostatika vor, die einen erstaunlichen Einfluß auf den Heilungsverlauf ausüben soll. Er schrieb für die ersten 10-14 Tage 1,0 Streptomycin pro die (bei Kindern 0,5 Streptomycin) zusammen mit INH 0,01 pro kg Körpergewicht vor. Anschließend muß über einige Wochen INH allein oder zusammen mit PAS gegeben werden. Bei Untersuchungen an 16 Patienten war das Ergebnis damit vorwiegend günstig.

An den Schluß des Kapitels über Therapie möchten wir die einzelnen Behandlungsvorschläge mit den jeweiligen Vertretern in einem kurzen Schema zusammengefaßt, stellen:

HORMONE

Broyles
Zalin
Decroix
Loebell
Szpunar

RADIUM + RÖNTGEN

Sprenger
Limmer

PODOPHYLLIN

Hollingsworth
Jacobi
Decker
Tsung-Ming-Chang
Dabrowski

ANTIBIOTICA

Bablik
Holinger
Bradburn
Green
Webb

MAGNESIA USTA

Labayle
Ey und Schwab

DL-METHIONIN

Messerklinger
Ey und Schwab

CHELIDONIUM MAJUS

Smutneva
Ey und Schwab

KALTKAUSTIK

Palva u. Meurman

VITAMIN A

Mattos Baretto
Ey und Schwab

VENENTRANSPLANTATION

Tabb u. Kirck

ULTRASCHALL

Birck u. Manhart

NOVOCAIN

Velikorussova

KOMBINIERTE KUR mit TUBERCULOSTATICA

Jacobi

VIII. KOMPLIKATIONEN

Bei den Komplikationen müssen zwei Gruppen unterschieden werden:

1. Komplikationen auf Grund des Wesens der Geschwulst
 2. Komplikationen auf Grund der Behandlungsmaßnahmen.
- ad 1.) Durch Volumenzunahme des Larynxpapilloms und durch eine entzündliche Schwellung der Schleimhaut kann es zu Atemnot kommen, beides kann eine große Gefahr bei unbehandelten Papillomen bilden. Ein plötzlicher Erstickungstod kann sogar Folge eines solchen Verschlusses sein. MATZKER erklärte sich den Tod durch Einziehen flottierender Papillome des Larynxeinganges. Besteht über längere Zeit eine Behinderung der Luftpassage, so können sich sekundäre Entzündungen der oberen und unteren Luftwege anschließen wie schleimig eitrig Entzündungen der Trachea oder sogar bronchiale und pulmonale Symptome.
- ad 2.) In Anlehnung an Kohlmoos können folgende Komplikationen aus der Behandlung resultieren:
- a) eine Heiserkeit, Folge einer zu energischen Behandlung oder Zerstörung „stützender“ Strukturen wie z. B. nach Kautern oder Ätzen
 - b) Stenosen bzw. Atemnot
 - c) Gefahr von Metastasen und Implantaten bei übereifrigen Manipulationen
 - d) Knorpelzerstörung mit laryngealen Stenosen nach Radiumbehandlung
 - e) Aspirationen von Sekret nach chirurgischen Eingriffen
 - f) Atelektasen und Pneumonie durch Einatmen tiefer Implantate
 - g) Trachealfissur durch lange Tracheotomien
 - h) Carcinome vom Larynxpapillom ausgehend, bei Kindern jedoch selten.

IX. PROGNOSE

Wegen der bisher noch fehlenden kausalen Therapie ist die Prognose bei Kindern nur mit Vorsicht zu stellen, und eine sichere Voraussage ist nicht möglich. Da aber ein ungünstiger Ausgang, vor allem infolge eines plötzlichen Erstickungstodes, durch die heute gut entwickelte endoskopische Technik größtenteils vermieden werden kann, ist die Prognose bei kindlichen Larynxpapillomen im allgemeinen gut.

X. BERICHT der FÄLLE

Zur Auswertung des Krankengutes standen uns Fälle von Larynxpapillomen in der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten in München zur Verfügung, von denen wir eine Auswahl der Jahre 1950 - 1965 trafen, und uns dabei auf Larynxpapillome von Kindern beschränkten. Es waren fast alle Altersstufen betroffen bis zum 13. Lebensjahr. Zwei Fälle von weiblichen Patienten, die ausnahmsweise über dieses Alter bis zum 14. bzw. 16. Jahr hinausgingen, ließen wir bei der Auswertung nach folgenden Punkten unbeachtet:

1. Alter und Geschlecht der Patienten
2. Einfluß der Pubertät
3. Behandlungsarten, Ergebnisse
4. Komplikationen

1. Alter und Geschlecht der Patienten

In der Literatur und auch vielfach heute noch ist die Meinung weit verbreitet, daß von der Larynxpapillomatose mehr das weibliche Geschlecht befallen sei, sowohl bei Kindern wie auch bei den Erwachsenen. BJÖRK und WEBER (7) hatten aber schon im Jahr 1956 diese Ansicht an Hand eigener Untersuchungen in Finnland zwischen den Jahren 1930-1955 nicht unterstützen können und errechneten, daß sogar auf 61% Männer und nur 39% Frauen laryngeale Papillome entfielen. Von den 55 Fällen, die uns zur Beurteilung zur Verfügung standen, kommen auf 23 Mädchen (41,8%) und auf 32 Jungen (58,2%) papillomatöse Wucherungen. Dies ist zwar das Verhältnis unter Kindern im Gegensatz zu BJÖRK und WEBERs Aufstellung, zeigt aber, daß auch hier ein viel höherer Prozentsatz das männliche Geschlecht betrifft. Die oben wiedergegebene Ansicht besitzt demnach keine Allgemeingültigkeit. Das Alter der Patienten beim erstmaligen Auftreten der Geschwulst ist recht unterschiedlich. Es sind Fälle von 10 Monaten bis 13 Jahren bekannt, wobei kein Vorzugsalter für eines der beiden Geschlechter zu ermitteln ist. Außer den beiden 14 und 16 jährigen Patientinnen war in der gewählten Zeitspanne kein weiterer Papillombefall bis zum 20. Lebensjahr bekannt. Es gibt also nur kindliche oder erwachsene Papillome. Die einzelnen Jahre von 1950-1965 zeigen eine sehr unterschiedliche Anhäufung von Papillom-Erkrankungen. Zur besseren Übersicht möchten wir deshalb das Verhältnis in einer Tabelle aufführen.

Jahreszahl	Anzahl der Fälle
1950	9 (5)
1951	5 (1)
1952	1
1953	2
1954	5 (2)
1955	3 (1)
1956	2 (1)
1957	6 (3)
1958	1
1959	0
1960	4 (2)
1961	0
1962	3 (1)
1963	6 (3)
1964	3 (2)
1965	1

Erklärung: Die Zahl in der Klammer () gibt Aufschluß über die Fälle von weiblichen Erkrankten; die Anzahl der Fälle bezieht sich auf solche, bei denen zum ersten Mal eine papilläre Wucherung diagnostiziert wurde.

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß die höchste Ziffer der Erkrankungen in das Jahr 1950 mit 9 frischen Papillomen fällt. In den Jahren von 1950-1957 erreicht die Krankheitsziffer ihren Höhepunkt und nimmt in den folgenden Jahren auffallend ab. 1958 und 1961 kann sogar überhaupt kein neuer Krankheitsfall registriert werden.

In die Zeit von 1950-1957 entfallen 33 Fälle,
in die Zeit von 1958-1965 entfallen nur 18!

Von den Mädchen sind in dieser Zeit zwischen

1950-1957 13 Fälle und zwischen

1958-1965 nur 8 Fälle bekannt.

In den letzten 7 Jahren ist die Krankheit also fast um die Hälfte zurückgegangen. Ob dies allerdings die Hoffnung auf einen allmählichen Rückgang berechtigt erscheinen läßt, können vielleicht die folgenden Jahre schon klären.

Es taucht die Frage auf: Gibt es ein bevorzugtes Alter für die kindliche Larynxpapillomatose?

HAJEK (16) gab hierzu 1939 die Erklärung, daß Kinder im Alter von 3-8 Jahren besonders gefährdet seien. PFEIFFER hob das Alter zwischen dem 1.-5. Lebensjahr und ZALIN vom 18. Monat bis 4. Jahr hervor. Um bei dem hiesigen Krankengut hierzu Stellung nehmen zu können, haben wir folgende Tabelle aufgestellt, bei der in jeder Alterstufe die entsprechende Anzahl der Fälle zu finden ist. Das Alter ist in Jahren angegeben.

ALTER (in Jahren)	ANZAHL der FÄLLE
1	8 (3)
2	9 (4)
3	12 (3)
4	5 (1)
5	3 (1)
6	7 (4)
7	3 (2)
8	1
9	1
10	2 (2)
11	2 (1)
12	0
13	1

Erklärung: Die in () angegebene Zahl gibt Aufschluß über die Fälle von weiblichen Erkrankten.

Der Schwerpunkt liegt eindeutig im ersten Abschnitt zwischen dem 1.-6. Lebensjahr mit insgesamt 44 zu 11 Fällen. Davon sind die ersten 3 Jahre am stärksten betroffen, was aus den Zahlen 8, 9 und 12 klar ersichtlich ist. Als bevorzugtes Alter möchten wir daher das Vorschulalter angeben, worunter die Zeit bis zum 6. Jahr zu verstehen ist. Das 3. Jahr jedoch scheint besonders für eine Papillomerkrankung disponiert zu sein.

Es ist erstaunlich, daß die Anzahl der Rezidive umso größer ist, je früher die Krankheit einsetzt. Und auch da zeichnen sich die ersten 3 Jahre wieder durch die höchste Rezidivziffer ab.

ALTER (in Jahren)	ANZAHL der REZIDIVE (bei den entsprechenden F.)
1	4, 5, 1, 3, 4, 21, 9
2	6, 6, 1, 1, 13, 1
3	1, 6, 6, 2, 10, 1, 4, 1, 16
4	1, 1, 1
5	3, 1, 2
6	1, 1, 2, 6
7-10	1, 1, 1, 3
11-15	1

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß so hohe Rezidivzahlen wie 10, 16 und 21 niemals bei einem späteren Papillombefall als 3 Jahren zu finden sind. Dies besagt, daß einmal Kinder im 1.-3. Lebensjahr besonders für Larynxpapillome anfällig sind, zum anderen die Krankheit sich ernster, länger und mit bedeutend mehr Rezidiven auswirkt als dies bei älteren Kindern der Fall ist. Je später die ersten Papillome auftreten, desto harmloser ist die Erkrankung!

Von den 55 Patienten waren 18 Rezidivfrei und 17 nur mit einem einzigen Rezidiv belastet. Über das Verhältnis bei den restlichen Fällen gibt die nachstehende Tabelle Auskunft:

ANZAHL der FÄLLE	ANZAHL der REZIDIVE
2	2
3	3
3	4
1	5
5	6
1	8
1	9
1	10
1	16
1	21

Vielleicht interessiert es auch zu erfahren, wie lange im Durchschnitt das papillomfreie Intervall bei den Fällen mit derselben Rezidivzahl dauert.

REZIDIVE	PAPILLOMFREIES INTERVALL (in Monaten angegeben)
1	7
2	4
3	4
4	6
5	9
6	6
8	7
9	3
10	8
13	5
16	4
21	5

Die Rezidive kommen zu ganz willkürlichen Zeiten. Aus der Tabelle ist jedoch ersichtlich, daß das Intervall nicht von der Rezidivzahl abhängig ist, denn sowohl bei einem Rezidiv wie auch bei 8 solchen beträgt das durchschnittliche Intervall 7 Monate. Auffallend ist bei dem Patienten mit 21 Rezidiven, daß das Intervall im Verlauf der Krankheit allmählich größer wird. Es beginnt mit 4 Monaten über 2 M 2 M 2 M 5 M 5 M 5 M 5 M 1 M 3 M 3 M 3 M 3 M 3 M 12 M 11 M 6 M 6 M 6 M 11 Monate und endet schließlich mit dem größten Abstand von 17 Monaten vor der letzten papillären Wucherung. Auch bei den übrigen Fällen mit einer hohen Rezidivquote sind vor dem letzten papillären Befall relativ größere Intervalle als zu Beginn der Erkrankung.

2. EINFLUSS DER PUBERTÄT

Die Rolle, die die Pubertät beim plötzlichen Rückgang und Aufhören der zahlreichen Rezidive von Larynxpapillomen spielt, konnte bis heute noch nicht ein-

deutig geklärt werden. Die Vertreter der Hormontherapie wie BROYLES, ZALIN und HOLINGER wollten den Rückgang der Geschwulst in dem Einfluß der Pubertät wissen und hatten darauf ihre Therapie mit Hormonen aufgebaut. BJÖRK und WEBER hatten zur Klärung der Frage in Finnland viele Fälle nachgeprüft, konnten aber keine Bestätigung dieser Ansicht geben. Um den Rückgang der Geschwulst im Hinblick auf das Alter genau zu erfassen, haben wir folgende Aufstellung gemacht.



Erklärung: Auf der Abszisse sind unter dem jeweiligen Alter der Kinder, bei denen zum erstenmal Larynxpapillome beobachtet wurden, Zahlen () mit der Angabe der hierfür zutreffenden Fälle aufgeführt. Die Ordinate enthält die Alterstufen, bei denen zum letztenmal Papillome entfernt wurden.

Man kann aus dem Schema ablesen, 1. wieviele Fälle der Papillom-Erkrankungen bei einer bestimmten Altersgruppe auftraten und 2. zu welchem Zeitpunkt ihr letztes Rezidiv war.

Von den 55 Fällen sind bereits 37 vor dem 8. Lebensjahr, also weit vor der Pubertät, abgeheilt, das heißt genau 2/3 der Kranken. Lediglich bei 9 Patienten fällt das plötzliche Abklingen der papillären Geschwulst zwischen dem 11.-13. Jahr mit der Pubertät zusammen. Im Alter von 3, 6 und 7 Jahren mit jeweils 8, 7 und 9 Fällen, ist eindeutig der größte Rückgang der Geschwulst zu verzeichnen. Aber dieser kann nur schwer mit einem Einfluß der Pubertät in Zusammenhang gebracht werden. Die Ansicht, die zur Grundlage der Hormontherapie wurde, daß sich Larynxpapillome durch hormonale Veränderungen wie zur Zeit der Pubertät zurückbilden sollten, hat sich auf Grund der Untersuchung an den 55 Fällen als unhaltbar erwiesen. Es muß daher ein Einfluß der Pubertät auf das kindliche Larynxpapillom abgelehnt werden.

3. Behandlungsarten, Ergebnisse

Über die Möglichkeiten der Behandlung von kindlicher Larynxpapillomatose wurde ausführlich in der Einleitung gesprochen. An der hiesigen Klinik wird vor allem der chirurgischen Methode der Vorzug gegeben. Alle Operationen stehen unter dem nötigen Calcium- und Penicillinschutz. Nur bei besonderen Fällen werden außer der chirurgischen Abtragung zusätzliche Maßnahmen in Form von Medikamenten ergriffen, wie Hormonen oder Podophyllin; diese aber niemals als alleinige Therapie. Nur 17 der 55 Patienten erhielten ein zusätzliches Mittel. Bei den restlichen 38 Kranken wurde der Tumor allein durch einen operativen Eingriff entfernt und die Krankheit beherrscht. Tracheotomie fand nur in Notfällen statt.

Von den 17 abweichenden Behandlungen entfallen:

- 3 auf eine Aureomycin-Therapie
- 4 auf eine Testoviron-Therapie
- 1 auf eine Cyren-B-Therapie
- 2 auf eine Methionin-Therapie
- 6 auf eine Podophyllin-Therapie
- 1 auf eine Argentum-Therapie

Auf die jeweils entsprechenden Fälle möchten wir kurz eingehen.

a) AUREOMYCIN-THERAPIE

- Fall 1.) Der Patient Klaus de M. wurde mit einem Jahr in die Klinik wegen anhaltender Heiserkeit eingewiesen und ihm am 16. 6. 1955 in Äthernarkose und Stützautoskopie einige Larynxpapillome entfernt. Nach einem Monat trat erneut eine Heiserkeit auf. Der Larynx war indirekt nicht mehr zu spiegeln. Direkte Larynxgoskopie ergab beidseitig auf Stimm- und Taschenbändern zahlreiche Papillome. Es wurde sofort Aureomycin-Kur eingeleitet. Da die Kapseln erbrochen wurden, erhielt der Junge Aureomycin-Pulver 10 Tage hindurch. Eine erneute Papillomabtragung war trotzdem nicht zu umgehen. Seit der letzten Entlassung im Alter von 1½ Jahren trat kein neues Rezidiv auf, und die Stimme blieb klangvoll.
- Fall 2.) Auch bei der Patientin Rosemarie N. (15 Jahre) wurde eine Aureomycintherapie wegen Larynxpapillomatose verabreicht. Sie war seit 6 Jahren heiser. Die Patientin erhielt über 14 Tage täglich 1g Aureomycin. Anschließend wurde der Tumor in Äthernarkose abgetragen. Da aber keine wesentliche Besserung der Stimme eingetreten war, erhielt die Patientin täglich Bepanthen-Inhalationen. Die Stützautoskopie 14 Tage später ließ keine papillären Auflagerungen mehr erkennen. Da die Stimme jedoch weiter tonlos blieb, wurde eine Neurotonbehandlung angeschlossen und Besserung der Stimme erreicht. Seit der Entlassung wird diese Behandlung 3 mal wöchentlich ambulant fortgesetzt. Seit dem 16. Jahr trat kein Rezidiv mehr auf.
- Fall 3.) Der Patient Rudolf R. kam mit 3 Jahren wegen zunehmender Atemnot in die Klinik. Beim Versuch der Papillomentfernung in Äther mußte eine Tracheotomie unverzüglich vorgenommen werden. Erst 4 Wochen später konnten dem Kind zum erstenmal Papillome entfernt werden. Es folgten in Abständen von jeweils 2 Monaten noch 3 weitere Abtragungen. Nach der 4. Operation erhielt der Patient Aureomycin und Vitamin B; 10 Tage später eine erneute Dosis von 2 mal 250 mg Aureomycin, Vitamin B-Komplex und Vitamin C. Die

Papillome hatten sich etwas verkleinert. Am 16. Tag nach der Operation wurde Aureomycin abgesetzt und 2 Tage später ein Papillom in Stützautoskopie abgetragen. Nach 6 weiteren Rezidiven innerhalb eines halben Jahres wurde mit der Podophyllin-Pinselung die Behandlung fortgesetzt. Atmung und Stimme gebessert. Aber es folgten in Abständen von 2 und 1 Monat wieder Rezidive, nach denen nochmals 2 Podophyllin-Pinselungen und anschließend mit 2 mal 2 Tabletten a 5 mg Testoviron eine Hemmung der Geschwulst versucht wurde. Auch damit konnte keine endgültige Heilung erreicht werden. Es folgten 13 Abtragungen. Wegen multipler Lungenabszesse mußte der Junge in ein Sanatorium überwiesen und die Behandlung abgebrochen werden. Der Junge erschien nicht wieder.

Zusammenfassung der 3 Fälle:

Fälle	1	2	3
Beginn d. Therapie	2 M. n. 1. Abtrg.	nach Diagnose	nach 4. Abtrg.
Anzahl d. Abtragung	2	1	26
Dauer der Behandlg.	10 Tage	14 Tage	14 Tage
Erfolg d. Behandlg.	Abtrg. erford.	Abtrg. erford.	Abtrg. erford.
Rezidive nach Aureomycin	0	0	11

b.) TESTOVIRON-THERAPIE

- Fall 1.) Der Patient Karl-Heinz D. (11 Jahre) klagte seit 1 Jahr über Heiserkeit. Der laryngoskopische Befund ergab: Bedeckung des linken Stimmbandes von der vorderen Kommissur bis über die Mitte mit Papillomen. Am 21. 8. 57 konnten mit dem Larynxspatel in Äthernarkose die Papillome direkt abgetragen werden und eine Testoviron-Therapie von 100 mg i. m. Depot in Abständen von einem halben Jahr eingeleitet werden. Bei der Entlassung am 27. 8. 57 war die Stimme nur noch leicht heiser. Seither konnte kein Rezidiv mehr verzeichnet werden.
- Fall 2.) Oskar S. (8 Jahre) war seit 1½ Jahren heiser. Der Fachbefund ergab Papillome an beiden Stimmbändern. Am 26. 6. 52 wurde zum erstenmal eine Abtragung vorgenommen. Es folgten noch 3 weitere Entfernungen in Abständen von 7, 5 und 6 Monaten. Nach der letzten Operation erhielt der Junge 2 Ampullen Testoviron a 10 mg. Die Stimme hatte sich gebessert, und der Junge konnte am 14. 12. 53 nachhause entlassen werden. Seit seinem 9. Lebensjahr stellte sich kein Rezidiv mehr ein.
- Fall 3.) Bei Gerhart S. war die erste Papillom-Entfernung mit 1 Jahr erforderlich. Es folgten innerhalb des nächsten Jahres noch 3 Abtragungen mit einer Tracheotomie inf. Erst nach 2 weiteren chirurgischen Eingriffen innerhalb von 7 Monaten wurden dem Kind am 19. 12. 52 1 cc Testoviron verabreicht. Es konnte 3 Tage später entlassen werden. Nach 5 Monaten stellten sich jedoch wieder Rezidive ein, denen noch 15 andere folgten. Am 29. 7. 61 konnte der Junge endlich im Alter von 11 Jahren als geheilt entlassen werden.

Fall 4.) Über Rudolf R. ist ausführlich bei der Aureomycin-Therapie gesprochen worden. An dieser Stelle sei nur erwähnt, daß mit Testoviron nach der 13. Abtragung und anschließender Podophyllinbehandlung am 14. 5. 56 mit 2 mal 2 Tabletten a 5 mg wöchentlich die Geschwulst bekämpft wurde, jedoch keine endgültige Heilung erbrachte. Es traten noch 8 Rezidive auf.

Zusammenfassung der Fälle:

Fälle	1	2	3	4
Anzahl der	1	4	23	26
Abtrag.				
Beginn der Therapie	nach 1. Abtrg.	nach 4. Abtrg.	nach 6. Abtrg.	nach 13. Abtrg.
Dauer der Behandlung	1 Jahr	1 mal	1 mal	2 Monate
Erfolg der Behandlung	gut	gut	Abtrg.	Abtrg. erford.
Rezidive n. Testoviron	0	0	16	8

c.) CYREN-B-THERAPIE

Fall 1.) Hannelore H. (10 Jahre) klagte seit 1 Jahr über eine heisere und tonlose Stimme. Auch nach Entfernung eines sichergestellten Stimmbandpolypen trat keine Besserung ein. 2 Monate später mußte ein Rezidiv abgetragen werden; Stimme unverändert. Am 18. 8. 49 wurde ihr in Avertin-Äthernarkose und Schwebelaryngoskopie ein Papillom von beiden Stimmbändern ausgehend abgetragen und die Wundfläche mit Cyren-B betupft. 4 Tage später war die Stimme wieder klingvoll. Entlassung. Kein Rezidiv mehr!

Zusammenfassung

Anzahl der Abtragungen: 3
 Beginn der Therapie: nach der 3. Abtragung
 Dauer der Therapie: einmal
 Erfolg der Therapie: gut
 Rezidive n. Cyren-B: 0

d.) METHIONIN

Fall 1.) Der Junge Martin H. wurde mit 2 Jahren wegen einer schon seit 6 Monaten bestehenden Heiserkeit in die Klinik eingewiesen. Am 6. 3. 57 Abtragung ausgedehnter Papillome an beiden Stimmbändern. Nach 9 Monaten, in denen 3 weitere Abtragungen vorgenommen werden mußten, wurde an die letzte Operation eine DL-Methioninbehandlung angeschlossen. Der Junge konnte am 25. 1. 58 mit klingvoller Stimme entlassen werden. Jedoch schon nach 8 Monaten stellten sich dieselben Symptome ein, und es war eine erneute Entfernung der Geschwulst notwendig. Auf Methionin wurde diesmal verzichtet. In

Abständen von 1, 1½ Jahren und 2 Monaten folgten weitere Rezidive, die einen chirurgischen Eingriff erforderten. Ab 7. Lebensjahr Rezidivfreiheit!

- Fall 2.) Das 2 Jahre alte Mädchen Dora L. hatte laut Anamnese seit 2 Monaten eine heisere Stimme. Am 21. 3. 57 wurden ihr in Stützautoskopie und Äthernarkose Papillome von beiden Stimmbändern abgetragen und anschließend eine DL-Methioninbehandlung von 2 mal 0,5 g täglich über 2 Tage eingeleitet. Die Kontrolluntersuchung 2 Monate später gab keinen Hinweis auf papilläre Wucherungen, und das Mädchen konnte entlassen werden. Während der nächsten 1½ Jahre traten 2 Rezidive auf, und am 27. 8. 59 mußte eine Tracheotomie wegen plötzlichen Atemstillstandes beim Versuch einer Abtragung vorgenommen werden. 4 Tage später konnte die Geschwulst entfernt werden. Innerhalb der folgenden 2 Monate mußte sich das Kind zwei weiteren operativen Eingriffen unterziehen. Am 8. 12. 59 mußte eine zweite Tracheotomie wegen Atemnot mit anschließender Papillom-entfernung gemacht werden. In den nächsten 5 Jahren kam es noch zu 6 Rezidiven, sodaß bis zum 28. 8. 64 bei der inzwischen 11 jährigen Patientin allein 15 Abtragungen durchgeführt werden mußten.

Zusammenfassung der Fälle:

Fälle	1	2
Anzahl d. Abtragungen	9	15
Beginn d. Therapie	nach 4. Abtragung	nach 1. Abtragung
Dauer d. Behandlung	1 mal	2 Tage
Erfolg d. Behandlung	Abtragung erforderlich	Abtragung erforderlich
Rezidive n. Methionin	4	11

e.) PODOPHYLLIN

- Fall 1.) Bei dem 1 jährigen Otto F. trat am 8. 12. 63 ein laryngealer Stridor auf, und der Junge wurde als Notfall in die Klinik aufgenommen. Es konnte durch Abtragung von Larynxpapillomen der beiden Stimmbändern eine freie Atmung geschaffen werden. In den folgenden 2 Jahren fanden sich wiederum 4 Rezidive ein und erforderten eine Tracheotomie. Nach der letzten Entfernung wurde mit Podophyllin touchiert. Seitdem konnte bei dem jetzt 3 jährigen Kind kein Rezidiv beobachtet werden.
- Fall 2.) Seit 1½ Jahren bestand bei dem 5 Jahre alten Hans K. auffallende Heiserkeit. Am 25. 10. 64 litt er unter Atemnot und mußte sich einer Operation unterziehen. Anschließend wurde die Wundfläche am entfernten Papillom mit Podophyllin bepinselt und einen Monat später das restliche Papillom entfernt. Am 29. 12. 64 konnte der Junge mit freier Atmung entlassen werden. Seither ist er rezidivfrei!
- Fall 3.) Der vollständigkeit halber soll auch an dieser Stelle der Fall Rudolf R. erwähnt werden. Die erste Podophyllin-Bepinselung fand nach der 11. Abtragung statt. Als nach 3 Monaten wieder ein Rezidiv aufkam, wurde nach dessen Entfernung nochmals mit Podophyllin touchiert, anschließend mit Testoviron weiterbehandelt. Wie bereits bekannt, ließen sich bei dem Patienten die zahlreichen Rezidive nicht verhindern, und es folgten noch 8 weitere.

- Fall 4.) Das Kind Joachim Sch. (1 Jahr), am 16. 12. 63 wegen Aphonie in die Klinik überwiesen, konnte bei direkter Laryngoskopie von Papillomen befreit und eine Woche darauf entlassen werden. Nach der letzten Abtragung von 5 Rezidiven im folgenden Jahr wurde eine Podophyllin-Therapie eingeleitet. Nach 2 Monaten mußte der Junge wegen Atemnot erneut eingeliefert werden. Es fanden sich wieder Papillome, die eine häufige Atemnot verursachten und eine unbedingte Abtragung und Tracheotomie erforderten. Am 11. 3. 64 — 3 Wochen später — konnte das Kind entlassen werden, mußte aber in demselben Jahr noch 3 mal zur Papillomentfernung in die Klinik. Rezidivfreiheit seit dem 3. Lebensjahr!
- Fall 5.) Die 1 $\frac{1}{2}$ jährige Elisabeth H. hatte schon mit einem halben Jahr ein heiseres Stimmchen. Bei der Untersuchung am 24. 1. 56 fanden sich Papillome hauptsächlich in der Gegend der vorderen Kommissur und wurden in Äthernarkose abgetragen. Die Heiserkeit hatte abgenommen, und nach 1 Woche konnte die Kleine entlassen werden. Als 3 Monate später ein Rezidiv aufkam, wurde unmittelbar nach der Abtragung die Wundfläche mit Podophyllin eingepinselt. Schon 2 Tage später war die Stimme klangvoll. Aber nach 2 Monaten mußten wieder Papillome entfernt werden mit anschließender Podophyllin-Pinselung. Seit der letzten Behandlung am 23. 10. 56 stellte sich kein Rezidiv mehr ein. Das Kind war zu dieser Zeit 2 Jahre alt.
- Fall 6.) Bei Ludwig M. (3 Jahre) war ebenfalls eine Heiserkeit bis Aphonie auf Grund von Larynxpapillomen eingetreten, die durch Abtragung des Tumors behoben werden konnten. Bei der Entfernung restlicher Papillome 6 Tage später wurde eine Podophyllin-Pinselung angeschlossen. Am 18. 2. 56 konnte das Kind entlassen werden. Eine Woche später wurde die Podophyllin-Touchierung bei der Kontrolluntersuchung wiederholt. Auf Grund erneuter Papillome mußte sich der Junge nach 5 Monaten zum letztenmal einer chirurgischen Behandlung unterziehen. Seither Rezidivfreiheit!

Zusammenfassung der Fälle:

Fälle	1	2	3
Anzahl d. Abtrg.	5	3	26
Beginn d. Therapie	nach 5. Abtrg.	nach 2. Abtrg.	nach 13. Abtrg.
Dauer d. Behandlg.	1 mal	1 mal	3 mal
Erfolg d. Behandlg.	gut	gut	Abtrg. erford.
Rezidive nach Podophyllin	0	0	8
Fälle	4	5	6
Anzahl d. Abtrg.	11	5	3
Beginn d. Therapie	n. 6. Abtrg.	n. 3. Abtrg.	n. 2. Abtrg.
Dauer d. Behandlg.	1 mal	2 mal	2 mal
Erfolg d. Behandlg.	Abtrg. erford.	Abtrg. erford.	Abtrg. erford.
Rezidive n. Podoph.	4	1	1

f.) ARGENTUM

Bei der 5 jährigen Berta H. bestand seit 2 Jahren eine erschwerte Atmung auf Grund von Larynxpapillomen, welche in den letzten Wochen stark zunahm. Nach der 2. Papillomentfernung in Avertin-Äthernarkose fand zusätzlich eine Ätzung mit Argentum statt. Das Kind wurde nach 6 Tagen entlassen, mußte aber nach 9 Jahren wegen eines Rezidivs noch einmal die Klinik aufsuchen und sich einer Operation unterziehen. Es wurde seitdem kein Rezidiv mehr beobachtet.

Anzahl der Abtragungen:	3
Beginn der Therapie:	nach 2. Abtragung
Dauer der Behandlung:	1 mal
Erfolg der Behandlung:	Abtragung nach 9 Jahren erforderlich.
Rezidiv nach Argentum:	1

4. Komplikationen

Ein tragischer Fall betraf den 1½ jährigen Richard L., welcher schon mit ½ Jahr wegen akuter Atemnot infolge ausgedehnter Papillome im Larynx in die Klinik eingeliefert wurde. 6 mal mußten ihm im Abstand von 1½ Jahren, 5 Monaten, 1 Jahr und 6 Monaten Papillome entfernt werden, da Atembeschwerden auftraten. Am 3. 7. 54 wurde der Jünger wegen Stridors besonders im Liegen und starker Heiserkeit wieder in die Klinik eingewiesen. Da er nur noch mit der Hilfsmuskulatur atmen konnte, traf man sofortige Vorbereitungen zur Papillomentfernung. Beim Beginn der Narkose stellte sich Cyanose ein, weshalb eine untere Tracheotomie bei fast völliger Blutleere ausgeführt werden mußte. Nach Einführung der Trachealkanüle konnte das Kind wieder gut und frei atmen. Um 4 Uhr nachts kam es zu einem plötzlichen Erstickenfallsanfall. Auf Absaugen und Aushusten von Schleim sowie künstlicher Atmung war eine leichte Besserung erreicht, wenn auch die Cyanose weiterbestand. Es kam zu einem erneuten Erstickenfallsanfall. Beim Absaugen aus der Kanüle kam weder Sekret noch Blut. Ein Atem- und Herzstillstand waren plötzlich eingetreten, und selbst künstliche Atmung und Einlegen einer großen Kanüle konnten das Kind nicht am Leben erhalten.

XI. ZUSAMMENFASSUNG

Das kindliche Larynxpapillom, das keine Infiltration der Schleimhaut, keine Drüsen- oder Fernmetastasen zeigt und fast stets auf oberflächliche Schleimhautschichten beschränkt ist, gehört zu den gutartigen Geschwülsten des Kehlkopfes. Über seine Ätiologie wurden die verschiedensten Ansichten diskutiert und als disponierende Ursachen betrachtet: Anämie, Skrofulose, tuberkulöse Dispositionen, angeborene syphilitische Dyskrasie, Blutüberfüllung der Kehlkopfschleimhaut, ferner der Reiz, den das physiologische Wachstum in der Schleimhaut selbst setzt, oder mechanische Irritation des Gewebes, Mangel an Vitamin A, ein endokriner Einfluß und schließlich die Virusätiologie, über die heute kein Zweifel mehr besteht.

Papillome sind übertragbar auf Mensch und Tier, die Infektionsdauer beträgt ungefähr 3 Monate; das Virus passiert Bakterienfilter, bei Passage verkürzt sich die Inkubationszeit und steigert sich die Virulenz. Beim Larynxpapillom handelt es sich also nicht um ein Neoplasma, sondern um die entzündliche Reaktion auf ein invisibles Virus. Serologische Untersuchungen ergaben, daß das Virus Spezies-spezifisch ist und eine Antikörper-Bildung hervorzurufen vermag. 1957 gelang MEESSEN und SCHULZ die erste Darstellung des Virus mittels eines Elektronenmikroskopes. Das ausgereifte Virus des Kehlkopfpapilloms soll formal Ähnlichkeit mit den reifen Viren des Shopeischen Fibroms haben und zählt zu der Gruppe der „Großen Viren“.

Zur Frage, wo der Anstoß zum papillären Wachstum gegeben wird, kann gesagt werden, daß er sowohl vom Epithel wie vom Bindegewebe ausgehen kann. Es ist unter einem Papillom ganz allgemein eine bestimmte Gruppe benigner, fibroepithelialer Neubildungen zu verstehen, die gestielt oder breitbasig der Matrix aufsitzen. Histologisch ist das Papillom als ein Epithelabschnitt erkennbar, der sich aus mehreren Papillen — manchmal auch zusätzlich aus Pseudopapillen — zusammensetzt. Nur das proliferierende Papillom zeigt eine besonders mächtige Dickenzunahme des Epithels mit vermehrten Mitosen und gelegentlich geringen Zellatypien.

Larynxpapillomatose ist eine sehr häufige Erkrankung, besonders bei Kindern. Es muß ein kindliches Papillom von einem erwachsenen unterschieden werden. Das kindliche zeichnet sich klinisch durch eine weiche oder harte Konsistenz aus, kann diffus, glatt oder circumscripirt, warzig sein.

Als erstes Symptom fällt meist eine Heiserkeit auf, die plötzlich oder schleichend einsetzt. Der Grad der Heiserkeit variiert mit dem Sitz und Ausmaß des Tumors. Durch Wucherung der Geschwulst kann es zu Atembehinderung und sogar zu plötzlichem Erstickungstod kommen. Auffallend beim kindlichen Larynxpapillom ist die hohe Rezidivzahl, für die bis heute noch keine exakte Erklärung gefunden wurde. Ebenfalls sind Gründe und Zeitpunkt für das plötzliche Verschwinden noch nicht befriedigend geklärt. Vielfach macht man hierfür einen Pubertätseinfluß verantwortlich. Dieser konnte jedoch nicht an Hand unserer Untersuchungen festgestellt werden. Der häufigste Rückgang des Tumors war nämlich bei Kindern im Alter von 3, 6 und 7 Jahren zu verzeichnen, sodaß ein Einfluß der Pubertät auf das Larynxpapillom abgelehnt werden muß. Auch konnten wir keine Bestätigung für häufigeren Befall des weiblichen Geschlechts finden. Von den 55 Fällen wurden nur bei 41,8% Mädchen und 58,2% Jungen Kehlkopfpapillome diagnostiziert. Die meisten Wucherungen traten im Vorschulalter auf, d. h. bis zum 6. Lebensjahr. Kinder im Alter von 3 Jahren sind besonders gefährdet. Je früher die Krankheit einsetzt, desto größer scheint die Anzahl der Rezidive.

Die rechtzeitige Diagnose und eingeleitete Therapie sind sehr wichtig für die Entwicklung des Kindes. Hemmung durch Sprachbehinderung oder Preßstimme könnten sich sonst einstellen. Je nach Auffassung betreffs der Ätiologie des Larynxpapilloms fallen die entsprechenden Behandlungsvorschläge aus. Vertreter der Hormontherapie behandeln vorwiegend mit Oestrogenen. Andere Ärzte schreiben den Radium- oder Röntgenstrahlen gute Heilungserfolge zu, obschon die Gefahren einer eventuellen Kehlkopferichondritis oder späteren malignen Entartung bekannt sind. Auch Podophyllin, ein Mitosegift, hat einen günstigen Einfluß auf die papilläre Geschwulst. Die Hauptwirkung des Giftes liegt in der Schädigung der zuführenden Gefäße am Fuße des Papilloms und bedingt eine Nekrotisierung und Abstoßung der Wucherungen. Die Vorzüge dieser Therapie liegen einmal in der bestechenden Einfachheit der Behandlung und zum anderen darin, daß der Patient unmittelbar nach der Pinselung entlassen werden kann und bereits am Behandlungstag wieder voll arbeitsfähig ist. Andere Behandlungsvorschläge wurden in Form von Antibiotika-Gaben wie Terra-, Aureo- oder Achromycin gemacht. Heute finden die Antibiotika jedoch mehr Verwendung in Kombination mit anderen Behandlungsarten, besonders nach chirurgischen Eingriffen.

Auch Magnesia usta, DL-Methionin oder Chelidonium majus sind bei der Behandlung des kindlichen Larynxpapilloms erfolgreich herangezogen worden. Kaltkaustik in Form von flüssigem Sauerstoff von -180° soll besonders für solche Fälle geeignet sein, bei denen eine Tracheotomie erforderlich ist oder

der Eingriff in Intubationsnarkose vorgenommen werden kann ohne daß sich dabei larynxgeale Spasmen oder ein subglottisches Ödem einstellen könnten. Bei besonders hartnäckigen Fällen schlagen die Amerikaner TABB und KIRCK eine Venentransplantation vor. Doch ist diese Operation leider ein noch recht kompliziertes Verfahren. Mit Hilfe von Ultraschall, Novocain oder einer kombinierten Kur mit Tuberculostatika sind weitere Möglichkeiten zur Papillombehandlung gegeben. Aber von allen hier beschriebenen Behandlungsarten ist heute noch keine einzige als wahres „Mittel der Wahl“ anzusprechen. Oft führt nur die altbewährte chirurgische Abtragung zu einem endgültigen Erfolg. Vorsichtiges Entfernen ist dabei erstes Gebot! Meist ist auch eine Tracheotomie nur in Notfällen und eine Laryngofissur nur bei Erwachsenen erforderlich.

Komplikationen können auf Grund des Wesens der Geschwulst aber auch infolge der Behandlungsmaßnahmen auftreten, wie z. B. eine Heiserkeit als Folge einer zu energischen Behandlung bei Kautern oder Ätzen, Gefahren von Metastasen oder Implantaten bei übereifrigen Manipulationen oder eine Knorpelzerstörung mit laryngealer Stenose nach Radiumeinwirkungen.

Die Prognose des kindlichen Larynxpapilloms ist trotz der fehlenden kausalen Therapie und wegen der heute gut entwickelten endoskopischen Technik im allgemeinen gut.

An der hiesigen Klinik wird vor allem die chirurgische Methode den geschilderten Behandlungsmöglichkeiten vorgezogen. Nur bei besonders schwierigen Fällen (17 von 55 Erkrankungen) kamen zusätzliche Maßnahmen in Form von Aureomycin, Testoviron, Cyren-B, Methionin, Argentum und Podophyllin in Frage. Bei den meisten waren dennoch weitere Abtragungen notwendig. Es bleibt jedoch zu hoffen, daß eine gezielte Therapie mit einer anderen Dosierung dieser Medikamente oder eine spezifische passive Immunisierung dem eigenwilligen Verlauf des kindlichen Larynxpapilloms Einhalt gebieten kann.

*Ehe ich zum Abschluß meiner
Dissertationsarbeit komme, möchte ich
Herrn Privatdozent Oberarzt Dr. Gerhard
Boette für die Überlassung des Themas
und die zahlreichen Anregungen
zu seiner Bearbeitung aufrichtig danken.*

L E B E N S L A U F

Am 22. Mai 1940 wurde ich als Tochter des Studienrats Walter Fey und seiner Ehefrau Hanna, geb. Lerbs in Düsseldorf geboren. Von 1946 – 1950 besuchte ich die Volksschule in Kirn/Nahe. Nach dem Tode meines Vaters ging ich von 1951 – 1960 in das Neusprachliche Mädchengymnasium in Krefeld und bestand im Februar 1960 an dieser Schule mein Abitur. Zum Sommersemester 1960 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität in Marburg für Zahnheilkunde und legte dort nach 5 vorklinischen Semestern das Physikum ab. Nach 3 Semestern in Berlin und 2 weiteren in Marburg erhielt ich nach Abschluß des zahnmedizinischen Staatsexamens im Juli 1965 am 23. August 1965 die Approbation als Zahnärztin.

ELKE SCHUHMANN

XII. LITERATURVERZEICHNIS

1. v. ALBERTINI, A.: „Histologische Geschwulstdiagnostik“
Thieme Verlag, Stuttgart 1955
2. BABLIK, L.: „Kindliches Larynxpapillom erfolgreich anti-
biotisch behandelt“.
Mschr. Ohren-Heilkunde 91 (1957) 319
3. BABLIK, L.: „Zur antibiotischen Therapie des Larynx-
papilloms.“
Mschr. Ohren-Heilkunde 93 (1959) 306
4. BECKER, A.: „Papillomatose des Larynx u. der Trachea“
Arch. Ohren-Hlkde. 167 (1955) 106-236
5. BIRCK, H. G. und
MANHART, H. F.: „Ultrasound for Juvenile Laryngeal Papil-
lomatosis“.
Arch. Otolaryng. 77 (1963) 603-608
6. BIRNMEYER, G.: „Zur Therapie der multiplen Kehlkopfpa-
pillome.“
Z. Laryng. Rhinol. 36 (1957) 31
7. BJÖRK, H., WEBER, C.: „Papillome of the Larynx“
Acta oto-laryng. 46 (1956) 499-516
8. BRADBURN, J. M.: „Multiple Papilloma of the Larynx“
A Preliminary Report of Four Cases Trea-
ted with Terramycin.
Laryngoskope 61 (1951) 1105-1113
9. BROYLES, G. N.: „Treatment of Laryngeal Papilloma in
Children“
Southern medical Journal 34 (1941) 239-242
10. DECKER, H.: „Erfahrungen mit der Podophyllintherapie
bei den Kehlkopfapillomen“
Z. Laryng. Rhinol. 40 (1961) 708-720
11. DECROIX, G.: „Le traitement de la papillomatose laryngée
de l'enfant par la résine de podophylle et
les oestrogènes de synthèse“
J. franc. Oto-rhino-laryng. 1 (1952) 532
12. EY, W., SCHWAB, W.: „Die konservative und chirurgische Thera-
pie der Papillomatose des Kehlkopfes und
Tracheobronchialbaumes“
Fortsch. med. 76 (1958) 20
13. FRITZSCHE, H.: „Ein Beitrag zur Larynxpapillomatose“
Z. ärztl. Fortbildg. 49 (1955) 121-125
14. FULL-SCHARRER, G.: „Kehlkopfapillome und Larynx-Ca“
HNO (Berlin) 9 (1961) 365-371
15. GREEN, E. J.: „Papillomatosis of the Larynx Treated with
Aureomycin“
Med. J. Aust. 1 (1953) 627
16. HAJEK, M.: „Pathologie u. Therapie der Erkrankungen
des Kehlkopfes, der Luftröhre und der
Bronchien“
Verlag v. Curt Kabitzsch, Leipzig 1932

17. HOLINGER, P. H.: „Papilloma of the Larynx“
Arch. Otolaryng. 53 (1951) 347
18. HOLINGER, P. H.,
JOHNSTON, K. C.,
ANISON, G. C.: Ann. Otol. Rhinol 59 (1950) 547
19. HOLINGER, P. H., KENNETH,
JOHNSTON, C., CONNER, G. H.,
CONNER, B. R., HOLPER, J.: „Studies of Papilloma of the Larynx“
Ann. Otolaryng. 71 (1962) 443-447
20. HOLLINGSWORTH, J. B.,
KOHLMOOS, H. W.,
Mc NAUGHT, R. C.: „Treatment of Juvenile Papilloma of the
Larynx with Resin of Podophyllum“
Arch. Otolaryng. 52 (1950) 82
21. HUIZINGA, E.: „Papilloma laryngis“
Ann. Otol. 66 (1957) 1075
22. JACOBI, H.: „Die Therapie der Larynxpapillome“
Arch. Ohr-, Nas-, Kehlkopf-Hlkde u. Z.
HNO-Hlkde 165 (1954) 457
23. JACOBI, H.: Arch. HNO 167 (1955) 342
24. JACOBI, H.: „Zur Podophyllinbehandlung der Larynx-
papillome“
HNO-Wegweiser 5 (1956) 361
25. JACOBI, H.: „Neue medikamentöse Papillom-Behand-
ZBL 82 (1964) 257
26. KLEINSASSER, O.: „Über die gut- und bösartigen Formen der
Kehlkopfpapillome u. deren histologisches
und klinisches Bild“
Arch. Ohr-, Nas-, Kehlkopf-Hlkde. 174 (58) 44
27. KOHLMOOS, H. W.: „Papilloma of the Larynx in Children“
Arch. Otolaryng. 62 (1955) 242
28. LABAYLE, M. J.: „Papillome du Larynx“
Ann. Otolaryng. 70 (1953) 790-792
29. LIMMER, W.: „Zur Frage der Röntgenbestrahlung des
Kehlkopfpapilloms“
HNO-Wegweiser 2 (1950) 72
30. MATTOS BARETTO, F.: „Avitaminose A et papillomatose laryngée“
Ann. Otolaryng. 74 (1957) 980
31. MATZKER, J.: „Gutartige Tumoren des Kehlkopfes“
HNO-Hlkde., ein kurzgefaßtes Lehrbuch in
3 Bänden, herausgegeben von J. Berendes,
R. Link, F. Zöllner. Band 2/ Teil 2 S. 934
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963
32. MEESEN, H., SCHULZ, H.: „Elektronenmikroskopischer Nachweis des
Virus im Kehlkopfpapillom des Menschen“
Klin. Wschr. 35 (1957) 771
33. MESSERKLINGER, W.: „Ein Beitrag zur Behandlung der Larynx-
papillome“
Z. Laryng. Rhinol. 35 (1956) 728
34. PALVA, T. MEURMANN, O. H.: „Cold Cautery of Laryngeal Papillomatosis
Acta Otolaryng. 54 (1962) 376-382

35. PINSKER, O. T., PROUD, G. O.: „Studies on the Etiology of Papilloma of the Larynx“
Arch. Otolaryng. 67 (1958) 268
36. SMUTNEVA, A. A.: „Experimental Treatment of Papillomatosis of the Larynx with Extract of Chelidonium majus in Combination with Endolaryngeal Operations“
ZBL. 59 (1957/8) 276
37. SPRENGER, W.: „Zur Radiumbehandlung der Kehlkopfpa-pillomatosis“
Mschr. Ohren-Hlkde 83 (1949) 293
38. TABB, H. G., m. D.,
KIRK, K. L., m. D.: „Vein Grafts in the Management of the Laryngeal Papillomas“
Laryngoskope 72 (1962) 1228-1236
39. TIMMEL, H.: „Zur submikroskopischen Morphologie rezidivierender Larynxpapillome“
Klin. Wschr. 39 (1961) 307
40. THOST, A.: „Die gutartigen Neubildungen des Kehlkopfes“
Hdb. f. HNO v. Denker/Kahler, Band 5
J. Springer Verlag Berlin 1929
41. TSUNG-MING-CHANG: „Podophyllinwirkung auf Gewebskulturen von Kehlkopf-papillomen“
Arch. HNO 179 (1962) 498-506
42. ULLMANN, E. V.: „Ätiologie und Pathogenese des Larynxpa-pilloms“
Kongr. Bericht Wiesbaden 1922, Band 3
43. VELIKORUSSOVA, N. V.: „Intravenous Administration of Novocain in the Treatment of Children with Laryngeal Papillomatosis“
ZBL. HNO 79 (1963/4) 102
44. WEBB, W. W.: „Papilloma of the Larynx“
Laryngoskope 66 (1956) 871-918
45. ZALIN, H.: „The Treatment of Laryngeal Papillomata in Childhood“
J. Laryng. Otol. 62 (1948) 621-626

